

DER CORTISOLSPIEGEL BEIM HUND
NACH UNTERSCHIEDLICH LANGER APPLIKATION
VON ALFENTANIL UND ETOMIDAT

Ulrike Berger

Diss
München
1986

Aus dem Institut für Experimentelle Chirurgie
der Technischen Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Günter Blümel
Arbeit angefertigt unter Leitung von
Priv. Doz. Dr. med. vet. Dr. med. habil. Wolf Erhardt

vorgelegt über die
Chirurgische Tierklinik
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Komm. Leiter:
Prof. Dr. med. vet. Dr. med. vet. h.c. Gerrit Dirksen

DER CORTISOLSPIEGEL BEIM HUND
NACH UNTERSCHIEDLICH LANGER APPLIKATION
VON ALFENTANIL UND ETOMIDAT

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Ulrike Berger
aus
Weilheim

München 1985

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	1
2. SCHRIFTTUM	3
2.1. DIE ALFENTANIL/ETOMIDAT-KOMBINATIONS-ANÄSTHESIE	3
2.1.1. Alfentanil	4
2.1.1.1. Klinisches Wirkungsbild	4
2.1.1.2. Wirkungsweise	5
2.1.1.3. Pharmakokinetik	5
2.1.1.4. Analgetische Potenz, Toxizität, Sicherheitsbreite	6
2.1.1.5. Wirkung auf verschiedene Organsysteme	7
2.1.1.6. Nebenwirkungen	8
2.1.1.7. Antagonismus	8
2.1.2. Etomidat	8
2.1.2.1. Klinisches Wirkungsbild	9
2.1.2.2. Wirkungsweise	10
2.1.2.3. Pharmakokinetik	10
2.1.2.4. Hypnotische Potenz, Toxizität, Sicherheitsbreite	11
2.1.2.5. Wirkung auf verschiedene Organsysteme	11
2.1.2.6. Nebenwirkungen	13
2.1.3. Alfentanil/Etomidat-Hypnoanalgesie	14
2.2. DAS NEBENNIERENRINDENSYSTEM	16
2.2.1. Regulation der Corticosteroidsynthese	16
2.2.2. Biosynthese der Corticosteroide	19
2.2.3. Corticosteroide	22
2.2.3.1. Mineralocorticoide	22
2.2.3.2. Glucocorticoide	23

	Seite
3.	EIGENE UNTERSUCHUNGEN 27
3.1.	VERSUCHSAUFBAU 27
3.1.1.	Versuchstiere 27
3.1.2.	Methodik 28
3.1.2.1.	Pharmaka 28
3.1.2.2.	Untersuchungsgruppen 29
3.1.3.	Untersuchungsparameter 32
3.1.4.	Datenanalyse 32
3.2.	ERGEBNISSE 34
3.2.1.	Alfentanil/Etomidat-Dosierung 34
3.2.2.	Cortisol-Plasmakonzentrationen 37
4.	DISKUSSION 55
5.	ZUSAMMENFASSUNG 66
6.	SUMMARY 67
7.	LITERATURVERZEICHNIS 68
8.	VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN 87

1. EINLEITUNG

Das Hypnotikum Etomidat, ein Imidazolderivat, hat sich in der Humanmedizin insbesondere zur Narkoseeinleitung bewährt, wird aber auch zur Langzeitsedierung oder - in Verbindung mit einem zentralen Analgetikum - zur Hypnoanalgesie verwendet. Als besonders vorteilhaft gelten seine geringe Wirkung auf das kardiovaskuläre System und seine fehlende Histaminfreisetzung (18; 19; 28).

Die Alfentanil/Etomidat-Hypnoanalgesie verspricht, gerade in der Tiermedizin aufgrund ihrer großen Sicherheitsbreite, ihrer sicheren Anpassung an Dauer und Schwere des chirurgischen Eingriffs und ihrer einfachen intravenösen Anwendbarkeit eine brauchbare Alternative zu anderen gängigen Anästhesieverfahren zu werden.

In jüngster Zeit wurde jedoch der Einsatz von Etomidat in Frage gestellt, als von Ledingham und Watt (65) eine deutlich erhöhte Mortalitätsrate auf ihrer Intensivstation nach Einführung von Etomidat zur Langzeitsedierung beobachtet wurde. Als Ursache dieser höheren Mortalität wurde ein mit der Etomidatgabe positiv korrelierender Plasmacortisolabfall angesehen: der Körper sei so möglicherweise nicht mehr in der Lage, adäquat auf Stress zu reagieren, was den Patienten vital gefährde. Bei Etomidatdaueranwendung mit gleichzeitiger Glucocorticoidtherapie konnte keine höhere Mortalitätsrate im Vergleich zu anderen Sedationsverfahren gesehen werden (74; 80).

Durch verschiedene Untersuchungen konnte inzwischen nachgewiesen werden, daß Etomidat bei Langzeitanwendung zur totalen Hemmung einiger bei der Biosynthese der NNR-Hormonen beteiligter Enzyme führt. Nach einmaliger Etomidatverabreichung scheint diese NNR-Depression jedoch nur unvollständig zu sein.

Ziel dieser Arbeit soll es nun sein, beim Hund anhand der Cortisol-Plasmakonzentrationen den Grad und vor allem die Dauer der NNR-Depression nach unterschiedlich langer Alfentanil/Etomidat-Anästhesie zu ermitteln, und zu prüfen, welchen Einfluß die für das Überleben der Patienten anscheinend so bedeutende Glucocorticoidsubstitution auf den Cortisolspiegel im Blut haben kann.

2. SCHRIFTTUM

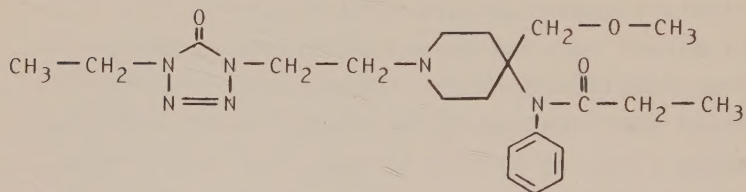
2.1. DIE ALFENTANIL/ETOMIDAT-KOMBINATIONSANÄSTHESIE

Unter Anästhesie versteht man einen Zustand der Empfindungslosigkeit oder Bewußtlosigkeit, verbunden mit absoluter Schmerzfreiheit und fehlenden Abwehrreaktionen (39b). Allgemeinanästhetika versetzen den Organismus in diesen Zustand durch reversible Hemmung bzw. Lähmung von Funktionen im ZNS (34b). Ein narkoseähnlicher Zustand kann auch erreicht werden durch kombinierte Anwendung eines zentralen Analgetikums und eines geeigneten Neuroleptikums bzw. Hypnotikums. Man nennt diese Form der Anästhesie Neuroleptanalgesie (34b; 39b) bzw. Hypnoanalgesie (31; 81). Durch die Kombination ergänzen bzw. potenzieren sich die hypnotisch-analgetischen Eigenschaften der Einzelsubstanzen. Die klinischen Nebenwirkungen können infolge der Verminderung der Einzeldosierungen auf ein Minimum reduziert werden (34b; 39b).

Die Kombination von Alfentanil und Etomidat wird in der Humanmedizin mit gutem Erfolg eingesetzt. Die pharmakologischen Eigenschaften beider Substanzen erlauben eine sichere, der Dauer und Schwere des chirurgischen Eingriffs leicht anzupassende Anästhesie (79).

2.1.1. Alfentanil

Alfentanil, N-{1[2-(4-ethyl-4,5-dihydro-5-oxo-1H-tetrazol-1-yl)ethyl]-4-(methoxymethyl)-4-piperidinyl}-N-phenylpropanamid-monochlorid monohydrat, ist ein mittelpotentes morphinartiges Analgetikum, das chemisch dem Fentanyl (R 4263, Janssen) verwandt ist. Es besitzt folgende Strukturformel:



Die handelsübliche Injektionslösung enthält pro ml 0,544mg Alfentanilhydrochlorid, das entspricht 0,5mg Alfentanil (Rapifen^R, R 39209, Janssen) (53; 78)

2.1.1.1. Klinisches Wirkungsbild

Alfentanil bewirkt als Morphinomimetikum folgende spezifischen Effekte: Analgesie, Sedation, Atemdepression und unterschiedliche Stimulation der sympathischen und parasympathischen Aktivität (15).

Die Wirkung von Alfentanil setzt dosisunabhängig nach rascher Injektion sofort ein, das Wirkungsmaximum wird nach 1 Minute erreicht (13; 15). Die Wirkungsdauer ist

abhängig von der verwendeten Dosis: eine Dosis von ca. $2 \times ED_{50}$ bewirkt eine chirurgisch ausreichende Analgesie von etwa 11 Minuten (12; 13; 15). Die Erholungszeit ist auch nach sehr hohen Dosen außerordentlich kurz (12; 68; 98).

2.1.1.2. Wirkungsweise

Alfentanil ist als reiner Morphinagonist ein Inter-neuronenhemmstoff. Es greift an den cholinergen Übertragungsmechanismen verschiedener Teile des ZNS an. So wird durch Hemmung der assoziativen Regionen der Cortex und der nozizeptiven Afferenzen zum limbischen System das Bewußtwerden von Schmerzempfindungen abgeschwächt bzw. aufgehoben.

(13; 39c; 110)

2.1.1.3. Pharmakokinetik

Die Verteilung von Alfentanil in Gehirn und anderen gut durchbluteten Organen erfolgt sehr rasch: die mittlere HWZ der Verteilungsphase wird beim Menschen mit 4-10 min (27; 97; 98), beim Hund mit 8 min (45) angegeben. Im Blut wird es zu 92% (Mensch) bzw. 79% (Hund) an Plasmaproteine gebunden. Diese hohe Proteinbindungsrate erklärt neben der geringen Fettlöslichkeit das - trotz geringer Dissoziation bei physiologischem pH - kleine Gesamtverteilungsvolumen von 33l (12; 45; 97). Aus diesem kleinen Gesamtverteilungsvolumen wird auch auf eine nur geringe Akkumulation von Alfentanil in den Geweben geschlossen (51). Die Plasma-Clearance beträgt beim Menschen 3-8ml/kg/min (84), beim Hund etwa 17ml/kg/min (45).

Die Metabolisierung erfolgt in der Leber, hauptsächlich durch O- und N-Desalkylierung und Amidhydrolyse. Etwa 25 verschiedene pharmakologisch unwirksame Metaboliten sind bisher bekannt (27; 45). Ausgeschieden werden die Metaboliten hauptsächlich als Glucuronide über die Nieren (90%). Die Eliminations-HWZ wird mit 70-90 min beim Menschen (51; 84; 97; 98) bzw. 90 min beim Hund (45) angegeben. Auch bei Dauerinfusion verändern sich Verteilungsvolumen, Plasma-Clearance und Eliminations-HWZ nicht (35).

Die schwache Bindung an Morphinrezeptoren, die geringe Speicherung in den Geweben sowie die schnelle Elimination durch Biotransformation bedingen die kurze Wirkdauer von Alfentanil (12; 51; 79).

2.1.1.4. Analgetische Potenz, Toxizität, Sicherheitsbreite

Alfentanil ist ein mittelpotentes, zentrales Analgetikum, das sich durch seine geringe Toxizität und große Sicherheitsbreite auszeichnet. Für den Hund gelten folgende Werte:

ED₅₀: 0,024mg Alf/kg KG (Ratte 0,044mg/kg KG)

LD₅₀: mind. 20mg Alf/kg KG (Ratte 47,5mg/kg KG)

(mit schweren Nebenwirkungen ist aber schon nach 5mg/kg KG zu rechnen)

Therapeutischer Index: mind. 850 (Ratte 1080)
(12; 13; 78)

2.1.1.5. Wirkung auf verschiedene Organsysteme

Unter Alfentanil-Analgesie wird das vegetative Nervensystem stimuliert. Bei niederem Plasmaspiegel überwiegt die vagale Aktivität, bei Überdosierung treten hyper-sympathomimetische Effekte auf. Im Bereich von 0,03-0,3mg/kg KG herrscht beim Hund ein relatives Gleichgewicht zwischen Vago- und Sympathikotonus.

(13; 15)

Alfentanil wirkt über eine Verminderung der Ansprechschwelle des Atemzentrums stark atemdepressiv. Es kommt zu einer hochsignifikanten Abnahme des Atemminutenvolumens und der Atemfrequenz. Analog dazu wird im Blut ein hochsignifikanter P_aCO_2 -Anstieg und P_aO_2 -Abfall gemessen. Auch der pH-Wert sinkt leicht ab. Das Ausmaß dieser respiratorischen Depression ist dosisabhängig.

(8; 62; 66; 106)

Das Kreislaufverhalten wird durch Alfentanil bemerkenswert wenig beeinflusst. Bei therapeutischer Dosierung beobachtet man lediglich eine leichte (vagale bedingte) Herzfrequenzabnahme und Senkung des linksventrikulären Druckes und des arteriellen Mitteldruckes. Die Ursache dieses Blutdruckabfalls ist - bei gleichbleibendem Herzzeitvolumen - in einer peripheren Vasodilatation zu suchen.

(13; 15; 62; 68; 100)

Alfentanil ruft keine psychischen Störungen, Euphorie, Angstzustände oder Desorientierung hervor (13; 15).

Alfentanil verursacht keine Fertilitätsstörungen oder teratogenen Effekte (27).

2.1.1.6. Nebenwirkungen

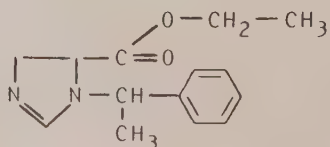
Als unerwünschte Eigenschaften von Alfentanil werden neben der starken Atemdepression genannt: Thoraxrigidität und Apnoe am Ende der Injektion, sowie Exzitationen, klonische Krämpfe, Nausea und Erbrechen, beim Hund auch Parese der Nachhand in der postnarkotischen Phase (13; 15; 78).

2.1.1.7. Antagonismus

Naloxon hebt schon bei einmaliger Injektion die atemdepressive Wirkung von Alfentanil auf. Kleine und fraktionierte Dosen intraoperativ ermöglichen eine gute Analgesie bei normaler Atmung. In hoher Dosierung wird auch die analgetische Wirkung aufgehoben. (8; 13)

2.1.2. Etomidat

Das Imidazolderivat Etomidat, R-(+)-äthyl-1-(α -methylbenzyl)-imidazol-5-carboxylat, ist ein kurzwirkendes, barbituratfreies Hypnotikum ohne analgetische Komponente. Es besitzt folgende Strukturformel:



Etomidat wird für den klinischen Gebrauch in zwei verschiedenen Zubereitungsformen verwendet:

als Etomidatbase, gelöst in 35%-igem Propylenglycol:

2mg pro ml Injektionslösung (Hypnomidate^R, R 16659, Janssen)

und in konzentrierter Form als Etomidathydrochlorid, gelöst in 70%-igem Äthylalkohol:

125 mg pro ml Injektionslösung (R 16660, Janssen) (54; 102)

2.1.2.1. Klinisches Wirkungsbild

Ähnlich wie die Imidazolderivate Metomidat und Propaxatum besitzt Etomidat hypnotische, antikonvulsive, anti-anoxische und hirnprotektive Eigenschaften (49; 109; 113).

Die Wirkung von Etomidat setzt dosisunabhängig 30-60 s nach Beginn der intravenösen Injektion ein. Die Wirkdauer ist linear abhängig von der Dosis. Die Erholungsphase ist äußerst kurz. Auch hier zeigt sich eine lineare Dosisabhängigkeit. Für den Hund wurden etwa folgende Werte ermittelt:

0,6mg Eto/kg	Schlaf 5 min	Erholung 14 min
1.2mg Eto/kg	Schlaf 10 min	Erholung 29 min
2,4mg Eto/kg	Schlaf 20 min	Erholung 58 min

(28; 54; 109)

2.1.2.2. Wirkungsweise

Etomidat ist ein γ -Amino-Buttersäure-(GABA-)Mimetikum. Seine Wirkung wird auf eine Unterdrückung von Funktio-

nen von Neocortex und *Formatio reticularis* zurückgeführt. Auf spinalem Niveau ist eher ein enthemmender Effekt zu verzeichnen. Das EEG zeigt die hypnotische Wirkung durch ein Abbrechen der α -Aktivität und eine Linksverschiebung in den niederfrequenten δ -Bereich an. (18; 96; 109)

2.1.2.3. Pharmakokinetik

Nach intravenöser Injektion von Etomidat erfolgt eine sehr schnelle Verteilung des Pharmakons im zentralen Kompartement. Die HWZ der Verteilungsphase wird mit 3 min angegeben (42; 43; 95). Im Gehirn wird das Konzentrationsmaximum in der 1. min p. inj. erreicht, im peripheren Kompartement erst nach 15 min, wenn die hypnotische Wirkung bereits abgeklungen ist (95). Das Gesamtverteilungsvolumen beträgt 160l und entspricht somit der Substanzklasse der lipophilen Pharmaka. Die mittlere Plasma-Clearance liegt bei 20-30ml/kg/min. Diese schnelle Clearance ist typisch für ein Arzneimittel, das überwiegend durch Metabolisierung eliminiert wird (42; 43; 95).

Metabolisiert wird Etomidat sehr rasch in der Leber, hauptsächlich durch Hydrolyse der Estergruppe. Dadurch wird die pharmakologisch inaktive Imidazol-Carboxylsäure gebildet. Daneben sind noch mindestens 6 weitere Metaboliten bekannt, die durch Dekarboxylierung und N-Alkylierung entstehen (43; 44; 48). Eine Hydrolyse durch Plasmaesterasen findet bei Mensch und Hund im Gegensatz zur Ratte nicht statt (9).

Die Elimination erfolgt zu 13% über die Gallenwege,

und zu 87% über die Nieren (3% davon als unverändertes Etomidat). Die Eliminations-HWZ beträgt nach Bolusinjektion ca. 75 min für Etomidat (28; 43; 44; 95) und etwa 160 min für den Hauptmetaboliten, die Imidazol-Carboxylsäure (28). Nach Dauerinfusion scheint sich die Eliminations-HWZ zu verlängern (42).

Auch nach längerer Anwendung zeigt Etomidat keinen signifikanten kumulativen Effekt (14; 26).

2.1.2.4. Hypnotische Potenz, Toxizität, Sicherheitsbreite

Etomidat zeichnet sich durch seine geringe Toxizität und große Sicherheitsbreite aus. Es zeigt jedoch hinsichtlich seiner Wirkungen sehr große Speziesunterschiede:

	ED ₅₀	LD ₅₀	Sicherheitsindex
	mg/kg KG	mg/kg KG	
Maus	1,02	29,5	29,0
Hund	0,48	7,56	15,9
Meersch.	0,14	7,13	50,0

(54; 109)

ED₅₀ und LD₅₀ variieren zudem stark mit der Injektionsgeschwindigkeit: bei langsamer Injektion (120s) ist eine höhere Dosis notwendig, um den gleichen hypnotischen Effekt wie bei schneller Injektion (10s) zu erzielen, die Toxizität ist dabei geringer. Auch die chronische Toxizität ist außerordentlich gering. (22; 54)

2.1.2.5. Wirkung auf verschiedene Organsysteme

Im autonomen Nervensystem bewirkt Etomidat - nach einer kurzzeitigen Aktivitätssteigerung - eine dosis-

abhängige Dämpfung des Sympathikotonus um 20-30%. Bei sehr hohen Dosen nimmt auch die Phrenikusaktivität ab. (85)

Etomidat verursacht eine vergleichsweise nur geringgradige Atemdepression. Entsprechend zeigen P_aO_2 und P_aCO_2 nur geringe Schwankungen, der pH-Wert bleibt stabil (20; 26; 47). Gelegentlich können jedoch Unregelmäßigkeiten bis hin zur Apnoe auftreten (14).

Das kardiovaskuläre System wird durch Etomidat ebenfalls kaum beeinflusst. Unmittelbar nach der Injektion kommt es zu einer leichten Steigerung der Herzfrequenz (bis 10%), die mit einer Stimulation von Barorezeptoren erklärt wird. Dadurch kommt es - bei annähernd gleichbleibendem Schlagvolumen - zu einer Zunahme des Herzzeitvolumens. Der leichte Abfall des arteriellen Mitteldruckes (bis maximal 15%) wird durch die Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes (bis 14%) erklärt. (52; 90; 113)

Nach Renemann et al. (90) und Weymar et al. (114) bleibt die Koronarhämodynamik unverändert, Kettler et al. (58) beobachten eine Zunahme der Koronardurchblutung und der Sauerstoffsättigung in den Koronarvenen.

Unter Etomidat nimmt die Nierendurchblutung um 6-10% ab. Diese Abnahme wird als gering bezeichnet und ist für die Funktion der Nieren ohne Bedeutung (48; 107).

Selbst nach längerer Etomidatanwendung zeigen sich praktisch keine Veränderungen im Leberenzymmodell (48), jedoch scheint die Leberperfusion vermindert zu sein. Bei Daueranwendung verlangsamt sich daher die Metabolisierung von Etomidat (28).

Etomidat ruft bei Ratten und Kaninchen keine Fertilitätsstörungen oder teratogenen Effekte hervor (54).

Eine Histaminfreisetzung findet unter Etomidat nicht statt (9; 14; 19).

2.1.2.6. Nebenwirkungen

Bei Verwendung von Hypnomidate^R muß aufgrund einer venösen Reizung mit Schmerzen bei der Injektion und mit Thrombophlebitis gerechnet werden. Verantwortlich dafür scheint das Lösungsmittel Propylenglycol zu sein (38; 94).

Während der Einleitungsphase treten regelmäßig Ataxien auf, ihre Dauer ist wie die der Hypnosis linear abhängig von der Dosis (54). In der Aufwachphase treten ebenfalls motorische Hyperaktivitätsformen wie Muskelzittern und Myoklonien auf. Gelegentlich werden starke Exzitationen, Hyperventilation sowie Defäkation und Erbrechen beobachtet (14; 54).

2.1.3. Alfentanil/Etomidat-Hypnoanalgesie

Auf Grund der zeitlich annähernd gleich ablaufenden Biotransformation von Alfentanil und Etomidat (gleiche biologische HWZ von ca. 70 min, maximale Metabolitenkonzentrationen von Alfentanil in der 8.-15.min, von Etomidat in der 7.min) schien eine Kombination dieser beiden ultrakurz wirkenden Substanzen zur totalen intravenösen Anästhesie (Hypnoanalgesie) sinnvoll (31; 47; 81; 102).

Ergebnisse aus tierexperimentellen Untersuchungen zeigten, daß für eine optimale Anästhesie die Substanzen in einer Dosierung von 1mg Etomidat + 0,015mg Alfentanil benötigt werden (102). In diesen Konzentrationsverhältnis sind sie als Kombinationspräparat in der veterinärmedizinischen Prüfung:

Etomidat	(R 16659)	5mg/ml	
Alfentanil	(R 39209.HCl)	0,075mg/ml	(Janssen)

Die Alfentanil/Etomidat-Hypnoanalgesie ist gekennzeichnet durch sofortigen Wirkungseintritt, einer nach Injektion von 1mg Eto/kg KG + 0,015mg Alf/kg KG ca. 6-minütigen chirurgischen Toleranz (mit Bewußtseinsverlust, völliger Schmerzausschaltung und guter Muskelrelaxation) und extrem kurzer Aufwachphase, die nach o.g. Dosis nur etwa 6-12 min beträgt (31; 81; 102).

Erwartungsgemäß zeigt das Kreislaufverhalten unter Alfentanil/Etomidat-Narkose stabile Werte. Es kommt lediglich zu einer geringen Abnahme von Herzfrequenz (bis 12%) und Herzminutenvolumen. Als Ursache wird die Vagusstimulation durch Alfentanil angenommen. Der arterielle Mitteldruck wird ebenfalls geringfügig (bis maximal 10%) gesenkt. Das Kreislaufverhalten bleibt auch in der Aufwachphase deutlich stabil. (31; 50; 67; 102).

Alfentanil und Etomidat wirken als Einzelsubstanzen atemdepressiv. Auch in der Kombination wird eine hochsignifikante Verminderung der Atemfrequenz und des Atemminutenvolumens beobachtet. Entsprechende Veränderungen zeigen die Blutgaswerte: der P_aO_2 fällt hochsignifikant ab, der P_aCO_2 zeigt entgegengesetztes Verhalten. (31; 50; 102)

Im Verlauf der Alfentanil/Etomidat-Hypnoanalgesie muß mit den von den Einzelsubstanzen her bekannten Nebenwirkungen gerechnet werden: Venenschmerz bei der Injektion, Thoraxrigidität und ca. 20 s anhaltende Apnoe am Ende der Injektion. In der Aufwachphase werden flache Atmung, motorische Hyperaktivitätsformen, Übelkeit, Erbrechen und Defäkation, gelegentlich auch stärkere Exzitationen beobachtet.

(31; 41; 50; 81)

Durch Prämedikation mit Atropin können diese Nebenwirkungen deutlich abgeschwächt werden. Der Tendenz zur Bradykardie wird dadurch ebenfalls entgegengewirkt (81).

Auf Grund der sicheren Analgesie, der kurzen Wirkdauer bei hoher Kreislaufstabilität, der prozentual geringen Nebenwirkungen und der kurzen, komplikationslosen Aufwachphase ist die Alfentanil/Etomidat-Hypnoanalgesie im Bereich der Kurznarkosen die Kombination mit den günstigsten pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften (50). Diese Hypnoanalgesie eignet sich besonders für kurze, schmerzhafte Eingriffe, zur raschen intraoperativen Narkosevertiefung und zur Verlängerung der Analgesie am Operationsende bei bereits abflachender Anästhesie (41).

Die pharmakokinetischen Eigenschaften und die große Sicherheitsbreite der Einzelsubstanzen erlauben darüber hinaus eine beliebige Verlängerung der Anästhesie durch Gabe repetitiver Bolusinjektionen oder durch kontinuierliche Infusion (47; 81; 89). Bei Anwendung dieser Narkosetechniken ist jedoch die durch Etomidat verursachte Depression der Nebennierenrinde zu bedenken, die gerade bei schockgefährdeten Patienten ernsthafte Folgen haben kann (81).

2.2. DAS NEBENNIERENRINDENSYSTEM

Die Nebenniere besteht aus zwei, ihrer embryologischen Herkunft und ihrem anatomischen Bau nach verschiedenen Anteilen: Dem Nebennierenmark (NNM) und der Nebennierenrinde (NNR). Im NNM, dessen Zellen dem Grenzstrang des sympathischen Nervensystems bzw. der Neuralleiste entstammen und somit ektodermalen Ursprungs sind, werden die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin gebildet. Die NNR ist mesodermalen Ursprungs. In ihr erfolgt die Bildung der NNR-Hormone, der Mineralo- und Glucocorticoide und einiger Sexualhormone.

Die Mineralocorticoide, die vor allem den Wasser- und Elektrolythaushalt steuern, werden hauptsächlich in der äußeren Zone der NNR, der zona glomerulosa gebildet. Die Synthese der Glucocorticoide, die in Kohlenhydrat-, Protein- und Lipidstoffwechsel eingreifen und eine bedeutende Rolle im Stressgeschehen spielen, erfolgt überwiegend in der Mittelzone, der zona fasciculata. Die von der NNR in der zona reticularis in kleinen Mengen gebildeten Androgene ergänzen die Hormonsekretion der Keimdrüsen.

(73; 93)

2.2.1. Regulation der Corticosteroidsynthese

Die Steuerung der Glucocorticoidsynthese erfolgt über die sog. corticotrophe Achse:

Unter Nicht-Stressbedingungen erfolgt in hypothalami-

schen Neuronen die Bildung des Corticotropin-Releasing Faktors CRF in circadianer Periodizität. Diese wird über nervale Impulse wahrscheinlich aus Hippocampus und Corpora amygdala geregelt. CRF gelangt über das hypophysäre Portalvenengeflecht in den HVL und induziert dort die Freisetzung des adrenocorticotropen Hormons ACTH aus dem Stammolekül Pro-opiomelanocortin (POMC). ACTH gelangt über den Blutkreislauf zur NNR. Es bindet an spezifische Rezeptoren der NNR-Zellen und aktiviert damit über Adenylcyclase und cAMP zelluläre Enzyme für die Glucocorticoidsynthese und sorgt für die Bereitstellung der Hormonausgangssubstanzen.

(46)

Unter Stressbedingungen erfolgt durch die Katecholamine eine stark vermehrte CRF- und damit ACTH-Ausschüttung. Mit ACTH werden aus POMC gleichzeitig β -Lipotrophin, β -Endorphin und Met-enkephalin freigesetzt. Sie modulieren nicht nur die Schmerzwahrnehmung, sondern sind auch Co-Hormone bei der NNR-Antwort auf Stress. Die Corticosteroidantwort auf ACTH erscheint innerhalb von 5 Minuten.

(46; 63; 93)

Die freigesetzten Glucocorticoide, insbesondere das Cortisol hemmen ihrerseits über einen negativen feedback Mechanismus die ACTH-Sekretion. Angriffspunkte sind der HVL, der Hypothalamus und höher gelegene Zentren. Dieser negative feedback Mechanismus spricht auf endogene und exogene Glucocorticoide sofort an (46; 63), seine Auslösung ist jedoch mehr von der hypophysären bzw. zentralnervösen Cortisolkonzentration als vom Plasmaspiegel abhängig (63). Hier liegt vielleicht die Erklärung für das Zustandekommen der erhöhten, stressin-

duzierten Plasmakonzentrationen: im Stress ist die Cortisolutilisation in den peripheren Geweben erhöht (46; 77), so daß möglicherweise im Gehirn die Cortisolkonzentration zur Auslösung des feed-back Mechanismus trotz erhöhter Plasmaspiegel nicht vorliegt.

Die Synthese der Mineralocorticoide ist weniger von ACTH abhängig, sie wird im wesentlichen über den Renin-Angiotensin Mechanismus gesteuert: Renin wird von den juxtaglomerulären Zellen der Niere in Antwort auf eine verminderte renale Durchblutung und auf eine Stimulation über sympathische β -Rezeptoren sezerniert. Es agiert mit Angiotensinogen im Blut, wodurch Angiotensin I gebildet wird. Dieses wird von Enzymen, die hauptsächlich in der Lunge zu finden sind, in Angiotensin II umgewandelt. Angiotensin II stimuliert die Aldosteronproduktion in der NNR. Daneben haben auch Änderungen des Blutvolumens und der Natrium-Kalium-Balance Einfluß auf die Mineralocorticoidsynthese. Auch für Aldosteron existiert ein circadianer Rhythmus.

(46; 93)

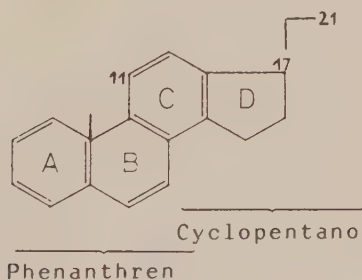
Die Sekretion der adrenalen Androgene wird normalerweise über das ACTH gesteuert. Unter einigen physiologischen und pathologischen Bedingungen (z.B. fetale NNR, hohes Alter, Erholung von Hypophysen- und NNR-Suppression und Stress) verlaufen die Cortisol- und Androgensekretion jedoch asynchron. Unter Stress beispielsweise steigen die Plasmakonzentrationen der Glucocorticoide stark an, die der adrenalen Androgene bleiben weitgehend konstant, so daß für die Androgene ein zusätzlicher Nicht-ACTH-Regulationsmechanismus diskutiert wird.

(83)

2.2.2. Biosynthese der Corticosteroide

Steroidhormone, also Corticosteroide und Sexualhormone leiten sich vom Cholesterin ab. Das chemische Grundgerüst der Corticosteroide ist das (C-21)-Cyclopentanoperhydrophenanthren.

Abb.1: Grundstruktur der Corticosteroide
nach Hapke (39a)



Ein Sauerstoff am C-Atom 11 scheint für die glucocorticoide, eine Hydroxylgruppe am C-Atom 17 für die mineralocorticoide Wirkung verantwortlich zu sein.

(39a)

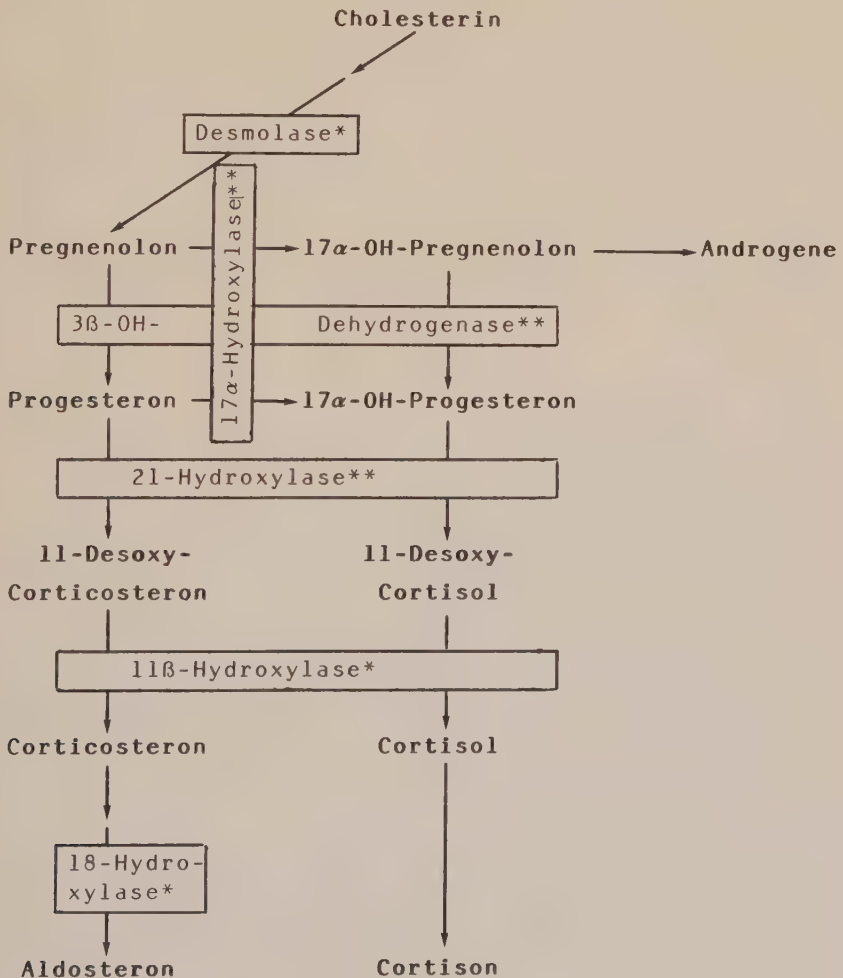
Die Umwandlung von Cholesterin erfolgt unter der Einwirkung von mischfunktionellen Oxidasen. Diese gehören zur Familie der Cytochrom P450-abhängigen Enzyme und katalysieren die Hydroxylierungsvorgänge unter Verwendung von NADPH. Sie sind integriert in die lipophilen Membranen des endoplasmatischen Retikulums und der mitochondrialen Cristae. Welches Hormon letztendlich gebildet wird, hängt davon ab, welche Rezeptoren für die übergeordneten Steuerhormone (ACTH, FSH, LH) vorhanden

sind und welche Enzyme zur Hydroxylierung des Steroidgerüsts in der jeweiligen Hormondrüse dominieren. (40; 104)

Unter der Einwirkung von ACTH wird Cholesterin über mehrere Zwischenstufen zu Pregnenolon umgewandelt. Der letzte Syntheseschritt wird durch die Desmolase katalysiert. In der zona reticularis entstehen aus Pregnenolon über 17 α -Hydroxypregnenolon (17 α -Hydroxylase) die adrenalen Androgene, vor allem Dehydroepiandrosteron und Androstendion. Bei der Synthese der Corticosteroide wird Pregnenolon zunächst in Progesteron umgewandelt. In der zona glomerulosa führt der Syntheseweg dann über 11-Desoxycorticosteron (21-Hydroxylase) zu den Mineralocorticoiden Corticosteron (11 β -Hydroxylase) und Aldosteron. In der zona fasciculata entstehen über das 17 α -Hydroxyprogesteron (17 α -Hydroxylase) und 11-Desoxycortisol (21-Hydroxylase) die Glucocorticoide Cortisol (11 β -Hydroxylase) und Cortison. 17 α -Hydroxyprogesteron kann daneben noch über 17 α -Hydroxypregnenolon gebildet werden. (17; 40; 46; 104)

Die Corticosteroide werden je nach Erfordernis synthetisiert und direkt nach der Synthese in den Blutkreislauf abgegeben (46).

Abb.2: Biosynthese der NNR-Hormone
nach Harding (40) und Hodges (46)



2.2.3. Corticosteroide

Die Corticosteroide, die die spezifischen Hormone der NNR darstellen, werden aufgrund ihrer Hauptwirkung in Gluco- und Mineralocorticoide unterteilt. Eine vollständige Trennung dieser beiden Gruppen ist aber nicht gerechtfertigt, da alle Corticosteroide regulierend auf Mineral- und Wasserhaushalt einerseits und auf Kohlenhydrathaushalt und Stressempfänglichkeit andererseits wirken, nur in unterschiedlich starker Ausprägung. (34a; 39a; 46)

2.2.3.1. Mineralocorticoide

Die wichtigsten Mineralocorticoide sind das Corticosteron und das Aldosteron, wobei Aldosteron die größte biologische Bedeutung hat. Seine tägliche Sekretionsrate beträgt beim Menschen 50-250µg. Die Aldosteronausschüttung unterliegt zum einen einem spontanen Tag-Nacht-Rhythmus, zum anderen wird sie stimuliert durch Veränderungen im Wasser- und Mineralhaushalt (Hypovolämie, Hyponatriämie oder Hyperkaliämie). Im Blut wird Aldosteron zu 65% an Plasmaproteine, vor allem Albumin gebunden. Die Plasmakonzentration beträgt beim Menschen ca. 10ng/dl. An den Zielzellen regt Aldosteron die Bildung eines spezifischen Aldosteron-Induzierten-Enzyms (AIP) an, wodurch das für den Natriumtransport verantwortliche System aktiviert wird. Die Metabolisierung von Aldosteron erfolgt in der Leber, hauptsächlich durch Glucuronisierung, die Metaboliten werden zu 80-85% über die Nieren eliminiert. Die Plasma-HWZ von Aldosteron liegt unter 30 min. (34a; 93)

Die Hauptaufgabe der Mineralocorticoide ist die Steuerung des Wasser- und Ionenaustausches durch alle lebenden Membranen. Sie fördern die Rückresorption von Natrium und auch Chlorid durch verschiedene Zellmembranen wie distale Nierentubuli, Magen/Darmepithel, Speicheldrüsen und Muskelzellen. Im Austausch gegen die Natriumionen werden Kalium- und Wasserstoffionen abgegeben. Wasser wird Natriumchlorid passiv nachgezogen. Das Resultat dieser Vorgänge ist eine Kochsalzretention von vitaler Bedeutung und ein Anstieg des Blutvolumens und des Blutdruckes. (34a; 39a; 46; 93)

2.2.3.2. Glucocorticoide

Zu den Glucocorticoiden zählen das Cortisol und das Cortison. Beim Menschen hat mengenmäßig das Cortisol die größere Bedeutung. Die Sekretion der Glucocorticoide unterliegt einem circadianen Rhythmus, der über das ACTH gesteuert wird. Maximale Werte werden gegen 6 Uhr, minimale gegen 24 Uhr gemessen. Die Plasmakonzentration von Cortisol schwankt je nach Tageszeit zwischen 5 und 25µg/dl (RIA).

(34a; 63)

Beim Hund ist - wie beim Menschen - Cortisol das primär von der NNR sezernierte Glucocorticoid. Die Plasmakonzentration wird mit 0,6-3µg/dl (RIA: 11; 55; 112) bzw. mit 3-10µg/dl (Fluorimetrische Meßmethode: 10; 92) angegeben. Ein circadianer Rhythmus scheint beim Hund - wenn überhaupt existent - nicht deutlich ausgeprägt zu sein (Maximalwerte gegen 8 Uhr, Minimalwerte gegen 23 Uhr) (10; 91; 92).

Im Blut wird Cortisol zu 90% an ein spezifisches Transportprotein, das Transcortin oder nach Überschreiten von dessen Bindungskapazität auch unspezifisch an Plasmaalbumine gebunden. An den Zielzellen diffundiert es frei durch die Zellmembran, gelangt gebunden an ein spezifisches zytoplasmatisches Rezeptorprotein in den Zellkern und aktiviert dort bestimmte Gene bzw. vermindert die Repression zur Bildung neuer Ribonukleinsäuren. Die Inaktivierung von Cortisol erfolgt überwiegend in der Leber durch Koppelung an Sulfate und Glucuronsäure. Ausgeschieden wird Cortisol über die Nieren: zu 99% in metabolisierter Form, zu 1% als freies Cortisol. Die Plasma-HWZ beträgt beim Menschen 70-110 min. (34a; 63)

Glucocorticoide greifen in vielfältiger Form in metabolische Prozesse des Körpers ein:

- Kohlenhydratstoffwechsel: Stimulation der Gluconeogenese aus Aminosäuren in der Leber; Hemmung der Glucoseaufnahme und der -utilisation in der Peripherie.
 - Proteinstoffwechsel: Förderung des Aminosäuremetabolismus und des Proteinabbaus in der Peripherie.
 - Fettstoffwechsel: Steigerung der Lipolyse und der Fettresorption; Verteilung des Körperfettes in einer für jede Spezies charakteristischen Weise.
 - Herz/Kreislauf: Sensibilisierung der Gefäßmuskulatur für Katecholamine.
 - Hemmung der Zellen mesenchymaler Gewebe.
- etc.

(34a; 46; 77; 93)

Unter normalen Bedingungen spielen sie damit eine mehr unterstützende Rolle, im Körper die Homöostase aufrecht zu erhalten (46).

Unter Stresseinwirkung (Trauma, Umweltfaktoren, belebte Erreger, psychische Belastungen etc.) steigt die Plasmakonzentration von Cortisol via Katecholamine - Hypothalamus, CRF - Hypophyse, ACTH - NNR enorm an. Im Gegensatz zur traditionellen Ansicht, daß die Glucocorticoide die unspezifischen Abwehrkräfte erhöhen, sieht man heute die Funktion des stressinduzierten Cortisolplasmaspiegels als einen Schutz - nicht gegen den Stress an sich, sondern gegen ein Überschießen der körpereigenen Abwehrreaktionen (77). Ihre Hauptwirkung besteht dabei in einer Hemmung verschiedener Mediatoren, die Komponenten der normalen physiologischen Abwehrmechanismen sind (46; 77). Es seien hier einige Beispiele nach Hodges (46) und Munck et al. (77) zitiert:

1. Auf Flüssigkeitsverluste, z.B. Blutungen, reagiert der Körper mit ADH-Ausschüttung. Glucocorticoide hemmen die ADH-Sekretion und steigern die glomeruläre Filtrationsrate. Sie schützen dadurch vor einer exzessiven Flüssigkeitsretention und einer möglichen Wasserintoxikation.
2. Verschiedene metabolische Störungen werden mit einer Insulinausschüttung beantwortet. Glucocorticoide hemmen die Insulinsekretion und fördern die Abgabe von Glucagon. Weitere Effekte zur Erhöhung des Blutglucosespiegels sind ihre Stimulation der hepatischen Gluconeogenese und die Hemmung der Glucoseaufnahme und -utilisation von peripheren Geweben. Auf diese Weise verhindern sie, daß es durch Insulin zu einer lebensbedrohenden Hypoglycämie kommt.
3. Gewebeschädigungen und Infektionen werden vom Körper mit Entzündungs- und Immunreaktionen beantwortet.

Glucocorticoide fördern die Freisetzung eines Polypeptids, des Makrocortins aus Leukozyten. Makrocortin hemmt die Aktivität des Enzyms Phospholipase A₂, das die Bildung der Arachidonsäure aus Phospholipiden katalysiert. Dadurch verhindern die Glucocorticoide die Bildung von Prostaglandinen und Leukotrienen. Sie hemmen andere Entzündungsmediatoren wie Bradykinin, Serotonin, Histamin und neutrale Proteinasen (Plasminogenaktivator, Kollagenase) und verhindern die Antikörperbildung durch Hemmung von Lymphokinen, Makrophagenaktivierungsfaktor, Interleukinen, Natural-Killer-Zellen etc.. Auf diese Weise schützen sie den Körper vor einem Überschießen von Entzündungsreaktionen (wie z.B. übersteigerte Exsudation und Granulation), vor allergischen Reaktionen und gegen die Entwicklung einer Autoimmunität gegen körpereigene Antigene, die bei Krankheit und Trauma frei werden.

4. Im Schockgeschehen verbessern hohe Dosen an Glucocorticoiden die Überlebenschance. Als Erklärung wird angenommen, daß sie die Aktion von Katecholaminen umkehren: hohe Glucocorticoid-Plasmaspiegel wirken bei Mensch und Hund vasodilatatorisch, sie wirken also gegen die durch Hämorrhagien etc. verursachte kompensatorische Vasokonstriktion, verbessern damit die Gewebepерfusion und verhindern ischämische Schäden. Auch andere schockaktive Substanzen wie Arachidonsäure und der Myocardial-Depressant-Faktor werden durch die Glucocorticoide gehemmt.

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Trotz guter Erfahrungen mit Alfentanil und Etomidat zur Kombinationsanästhesie wird diese Narkosetechnik seit einiger Zeit in Frage gestellt, da bekannt wurde, daß Etomidat eine Einschränkung der Funktion der NNR verursacht.

In der vorliegenden Arbeit sollen nun beim Hund anhand des Verlaufs der Cortisol-Plasmakonzentrationen Grad und Dauer der NNR-Depression nach unterschiedlich langer Alfentanil/Etomidat-Hypnoanalgesie (Kurzanaesthesia, 30-minütige und 3-stündige chirurgische Toleranz) ermittelt werden. Ferner soll geprüft werden, welchen Einfluß die bei Daueranwendung von Etomidat dringend empfohlene Glucocorticoids substitution (2; 3; 114) auf die Funktion der NNR ausübt.

3.1. VERSUCHSAUFBAU

3.1.1. Versuchstiere

Die Untersuchungen über die Wirkung von Etomidat auf die Cortisol-Plasmakonzentration wurden an klinisch gesunden Hunden (8 Beagle- und 6 Bastardhunden) verschiedenen Alters und Geschlechts vorgenommen. Die Tiere wurden für die verschiedenen Untersuchungsgruppen wiederholt herangezogen. Die Wartezeit zwischen den einzelnen Untersuchungen betrug in der Regel mehrere Wochen, mindestens jedoch 14 Tg.

3.1.2. Methodik

Die Hunde wurden mindestens 24 Std vor Versuchsbeginn zur Gewöhnung in die Versuchsstallungen aufgenommen. Zur Narkose sowie zu den täglichen Blutabnahmen blieben die Tiere nüchtern.

Die täglichen Blutabnahmen erfolgten morgens zwischen 8 Uhr und 9 Uhr.

Alle Arzneimittellapplikationen erfolgten intravenös.

3.1.2.1. Pharmaka

Für die Bolusinjektionen (Alf/Eto) wurde das Alfentanil/Etomidat-Kombinationspräparat der Fa. Janssen verwendet: 0,075mg Alfentanil (R 39209.HCl) und

5mg Etomidat (R 16659) pro ml Injektionslösung.

Die Dauertropfinfusionen (Alf/Eto-DTI) wurden aus den Einzelsubstanzen selbst hergestellt:

3,75mg Alfentanil (=7,5ml Rapifen^R, R 39209, Janssen) und 250mg Etomidat (= 2ml R 16660, Janssen) wurden in 500ml isotonischer Kochsalzlösung gelöst.

Für die Alfentanil-Infusion (Alf-DTI) wurde Alfentanil in der gleichen Konzentration verwendet wie in der Alf/Eto-DTI: in 500ml isotonische Kochsalzlösung wurden 3,75mg Alfentanil (=7,5ml Rapifen^R, R 39209, Janssen) gegeben.

Die Glucocorticoidsubstitution wurde mit Prednisolon vorgenommen:

250mg Prednisolon-21-hemisuccinat-Natrium wurden in 2ml Aqua ad injectabilia gelöst (Solu Decortin^R-H, Merck) und als Bolus intravenös injiziert.

Als Prämedikation wurde Atropin intravenös appliziert: Atropinsulfat^R 0,5mg/ml, Drobenä.

3.1.2.2. Untersuchungsgruppen

Für die Narkoseuntersuchungen wurden die Tiere in folgende Gruppen eingeteilt:

Gruppe I: Kurzanästhesie (N=10)

Für die Kurzanästhesie erhielten die Hunde eine einmalige Bolusinjektion von 0,25ml Alf/Eto pro kg KG. Die Blutproben wurden zu folgenden Zeitpunkten entnommen:

Vorwert; 0,5 Std, 1 Std, 1,5 Std, 2,5 Std, 4,5 Std, 10 Std und 24 Std nach Induktion.

Gruppe II: 30-minütige Hypnoanalgesie. (N=10)

Zur Einleitung der 30-minütigen Anästhesie erhielten die Hunde eine Bolusinjektion von 0,3ml Alf/Eto pro kg KG. Die Aufrechterhaltung der chirurgischen Toleranz erfolgte nach Bedarf (s.u.) durch Gabe repetitiver Bolusinjektionen.

Die Blutproben wurden zu folgenden Zeitpunkten entnommen:

Vorwert; 0,5 Std, 1 Std, 2 Std, 4 Std, 10 Std, 24 Std und 48 Std nach Induktion.

Gruppe III: 3-stündige Hypnoanalgesie (N=8)

Zur Einleitung der 3-stündigen Anästhesie erhielten die Hunde eine Bolusinjektion von 0,3ml Alf/Eto pro kg KG. Die Aufrechterhaltung der chirurgischen Toleranz erfolgte mittels Alf/Eto-DTI. Die Tropfgeschwindigkeit richtete sich nach dem Bedarf (s.u.). Die Blutproben wurden zu folgenden Zeitpunkten entnommen:

Vorwert; 1 Std, 2 Std, 3 Std, 4 Std, 1 Tg, 2 Tg, 3 Tg, 4 Tg, 5 Tg und 6 Tg nach Induktion.

Gruppe IV: 3-stündige Hypnoanalgesie (N=4)

Die Durchführung der Anästhesie erfolgte wie bei Gruppe III, jedoch wurden die Zeitpunkte der Blutentnahmen anders gewählt:

Vorwert; 1 Std, 2 Std, 3 Std, 5 Std, 7 Std, 9 Std, 11 Std, 13 Std, 24 Std, 36 Std, 48 Std und 72 Std nach Induktion.

Dadurch sollte das Verhalten des Cortisolwertes während der ersten postnarkotischen Tage genauer geprüft werden.

Gruppe V: 3-stündige Hypnoanalgesie mit Glucocorticoidsubstitution (N=8)

Die Durchführung der Anästhesie erfolgte entsprechend der Gruppe III. Am Ende der 3-stündigen chirurgischen Toleranz erhielten die Hunde eine Bolusinjektion von 250mg Prednisolon.

Die Blutproben wurden zu folgenden Zeitpunkten entnommen:

Vorwert; 1 Std, 2 Std, 3 Std, 4 Std, 1 Tg, 2 Tg, 3 Tg, 4 Tg, 5 Tg und 6 Tg nach Induktion.

Alle Hunde erhielten mit der Anästhesieeinleitung entsprechend ihrem Körpergewicht 0,25-0,5mg Atropin.

Die 30-minütigen und 3-stündigen Narkosen erfolgten am intubierten, aber spontan atmenden Tier.

Der Bedarf zur Aufrechterhaltung der chirurgischen Toleranz richtete sich nach folgenden klinischen Kriterien: Intubierbarkeit, fehlender Muskeltonus, fehlender Lidreflex, Nickhautvorfall und ruhige Atmung. Bei Abflachen der Anästhesie wurde in der Gruppe II in Anlehnung an Ergebnisse aus dem humanmedizinischen Bereich (50) $1/3$ - $1/2$ der Initialdosis nachinjiziert. In den Gruppen III-V wurde die Tropfgeschwindigkeit kurzfristig bis zum Erreichen einer ausreichend tiefen Anästhesie erhöht.

Neben den Narkoseuntersuchungen wurden an je 1 Tier folgende Kontrolluntersuchungen durchgeführt:

Kontrolle I: 3-stündige Alfentanil-Infusion

Der Hund erhielt innerhalb von 3 Stunden eine Infusion von 500ml Alf-DTI.

Die Blutproben wurden zu folgenden Zeitpunkten entnommen:

Vorwert, 1 Std, 2 Std, 3 Std, 4 Std, 1 Tg, 2 Tg, 3 Tg, 4 Tg, 5 Tg und 6 Tg nach Induktion.

Kontrolle II: 3-stündige Infusion isotonischer

Kochsalzlösung

Der Hund erhielt innerhalb von 3 Stunden eine Infusion von 500ml 0,9%-iger NaCl.

Die Blutproben wurden zu folgenden Zeitpunkten entnommen:

Vorwert; 1 Std, 2 Std, 3 Std, 4 Std, 1 Tg, 2 Tg, 3 Tg, 4 Tg, 5 Tg und 6 Tg nach Induktion.

Kontrolle III: Glucocorticoid-Injektion

Der Hund erhielt eine Injektion von 250mg Prednisolon. Die Blutproben wurden zu folgenden Zeitpunkten entnommen:

Vorwert; 1 Std, 1 Tg, 2 Tg, 3 Tg, 4 Tg, 5 Tg und 6 Tg nach Injektion.

3.1.3. Untersuchungsparameter

Aus dem Verbrauch an Alfentanil/Etomidat sollte die Gesamtdosis von Etomidat bei Kurzanästhesie, 30-minütiger und 3-stündiger chirurgischer Toleranz ermittelt werden.

Der Verlauf der Cortisol-Plasmakonzentrationen nach unterschiedlicher Etomidatexposition sowie nach den Kontrollbehandlungen sollte festgestellt werden. Die Bestimmung der Cortisolwerte erfolgte mittels Radio-Immuno-Assay (Direct Cortisol RIA Kit [125I]).*

3.1.4. Datenanalyse

Die Cortisoleinzelwerte wurden als Mittelwert, Standardabweichung und Standardfehler ($\bar{x}$, SD, SE) zusammengefaßt. Relevante zeitabhängige Veränderungen der Cor-

*: An dieser Stelle möchte ich mich beim Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie der TU München (Direktor: Prof. Dr. A. Oberdorfer) für die Durchführung der Cortisolbestimmungen bedanken.

tisol-Plasmakonzentrationen wurden nach dem Friedmann-Test und dem Test nach Wilcoxon-Wilcoxon geprüft. Die Cortisolwerte, die unter der Nachweisgrenze von $0,5\mu\text{g/dl}$ lagen, wurden bei der statistischen Auswertung mit 0,0 berechnet.

Um individuelle Schwankungen des Cortisolspiegels auszugleichen, wurden die Cortisolmittelwerte p.ind. der 3-stündigen Infusionen darüber hinaus als prozentuale Abweichungen vom Vorwert (100%) berechnet. Dadurch sollte ein besserer Vergleich mit den Kontrollgruppen ermöglicht werden.

Die Einzelwerte des Narkosemittelverbrauches wurden als Mittelwert, Standardabweichung und Standardfehler ($\bar{x}$, SD, SE) zusammengefaßt.

3.2. ERGEBNISSE

3.2.1. Alfentanil/Etomidat-Dosierung

Für die Kurzanästhesie (6-8 min chirurgische Toleranz) erhielten alle Hunde eine einmalige Alf/Eto-Bolusinjektion von 0,25ml/kg KG.

Dies entspricht einer Gesamtmenge von:

Alfentanil 18,75µg/kg KG

Etomidat 1,25mg/kg KG

Die 30-minütige Hypnoanalgesie (Tabelle 1, S. 35) wurde mit 0,3ml Alf/Eto pro kg KG eingeleitet. Die erste Repeitionsinjektion zur Aufrechterhaltung der chirurgischen Toleranz wurde nach $10,6 \text{ min} \pm 2,4^*$ gegeben. Die Tiere erhielten eine Alf/Eto-Dosis von $0,155 \text{ ml/kg KG} \pm 0,02^*$. Eine 2. Nachinjektion war nur bei 8 der 10 Tiere notwendig: nach $20,25 \text{ min} \pm 3,3^*$ wurden ihnen $0,137 \text{ ml Alf/Eto pro kg KG} \pm 0,04^*$ appliziert. Der Gesamtverbrauch beträgt somit $0,565 \text{ ml Alf/Eto pro kg KG} \pm 0,07^*$. Dies entspricht einer Gesamtmenge von:

Alfentanil $42,345 \mu\text{g/kg KG} \pm 5,6^*$

Etomidat $2,823 \text{ mg/kg KG} \pm 0,4^*$

Die 3-stündige Infusionsanästhesie (Tabelle 2, S. 36) wurde ebenfalls mit 0,3ml Alf/Eto pro kg KG eingeleitet. Die Infusionsrate der Alf/Eto-DTI betrug $0,148 \text{ ml/kg KG/min} \pm 0,05^*$ bzw. $26,616 \text{ ml/kg/3Std} \pm 8,85^*$. Dies entspricht einer Gesamtmenge von:

Alfentanil $222,12 \mu\text{g/kg KG} \pm 66,4^*$

Etomidat $14,81 \text{ mg/kg KG} \pm 4,4^*$

*: die Angaben beziehen sich auf $\bar{x} \pm \text{SD}$

Tabelle 1: Alfentanil/Etomidat-Dosierung bei 30-minütiger Hypnoanalgesie

Hund	Initial- dosis Alf/Eto ml/kg	Repetitionsdosen				Gesamt- dosis		
		1. Nachinj. min	Alf/Eto ml/kg	2. Nachinj. min	Alf/Eto ml/kg	Alf/Eto ml/kg	Alf µg/kg	Eto mg/kg
1	0,30	10	0,156	20	0,156	0,612	45,900	3,060
2	0,30	15	0,143	-	-	0,443	33,225	2,215
3	0,30	10	0,150	25	0,100	0,550	41,250	2,750
4	0,30	9	0,200	20	0,150	0,650	48,750	3,250
5	0,30	10	0,158	23	0,105	0,563	42,225	2,815
6	0,30	15	0,153	-	-	0,453	33,975	2,265
7	0,30	9	0,150	15	0,200	0,650	48,750	3,250
8	0,30	10	0,125	18	0,125	0,550	41,250	2,750
9	0,30	10	0,148	23	0,093	0,541	40,575	2,705
10	0,30	8	0,167	18	0,167	0,634	47,550	3,170
$\bar{x}$	0,30	10,600	0,155	20,250	0,137	0,565	42,345	2,823
SD	0,0	2,413	0,019	3,284	0,038	0,074	5,583	0,372
St	0,0	0,763	0,006	1,161	0,013	0,024	1,765	0,118

Tabelle 2: Alfentanil/Etomidatdosierung bei 3-stündiger Hypnoanalgesie

Hund	Initialdosis			Infusion				Gesamtdosis	
	Alf/Eto ml/kg	Alf µg/kg	Eto mg/kg	Alf/Eto-DTI ml/kg/min	Alf/Eto-DTI ml/kg/3Std	Alf µg/kg/3Std	Eto mg/kg/3Std	Alf µg/kg	Eto mg/kg
1	0,30	22,50	1,50	0,298	53,715	402,86	26,86	425,36	28,36
2	0,30	22,50	1,50	0,125	22,449	168,37	11,25	190,87	12,75
3	0,30	22,50	1,59	0,114	20,499	153,74	10,25	176,25	11,75
4	0,30	22,50	1,50	0,068	12,222	91,67	6,11	114,17	7,61
5	0,30	22,50	1,50	0,162	29,166	218,75	14,58	241,25	16,08
6	0,30	22,50	1,50	0,165	29,763	223,22	14,88	245,72	16,38
7	0,30	22,50	1,50	0,131	23,610	177,08	11,81	199,58	13,31
8	0,30	22,50	1,50	0,132	23,808	178,56	11,90	201,06	13,40
1*	0,30	22,50	1,50	0,139	24,999	187,49	12,50	209,99	14,00
2*	0,30	22,50	1,50	0,120	21,591	161,93	10,80	184,43	12,30
3*	0,30	22,50	1,50	0,126	22,620	169,65	11,31	192,15	12,81
4*	0,30	22,50	1,50	0,167	30,000	225,00	15,00	247,50	16,50
5*	0,30	22,50	1,50	0,130	23,403	175,52	11,70	198,02	13,20
6*	0,30	22,50	1,50	0,197	35,526	266,45	17,76	288,95	19,26
7*	0,30	22,50	1,50	0,146	26,316	197,37	13,16	219,87	14,66
8*	0,30	22,50	1,50	0,145	26,172	196,29	13,09	218,79	14,59
$\bar{x}$	0,30	22,50	1,50	0,148	26,616	199,62	13,31	222,12	14,81
SD	0,0	0,0	0,0	0,049	8,850	66,37	4,42	66,37	4,42
SE	0,0	0,0	0,0	0,012	2,212	16,59	1,11	16,59	1,11

Hund 1-8 = Gruppe III; Hund 1*-8* = Gruppe V;

3.2.2. Cortisol-Plasmakonzentrationen

Sowohl nach einmaliger Alf/Eto-Injektion als auch nach 30-minütiger und 3-stündiger Narkose konnte ein deutlicher Abfall der Cortisol-Plasmakonzentrationen gesehen werden.

(Die folgenden Wertangaben beziehen sich auf $\bar{x}$)

Gruppe I: Alfentanil/Etomidat-Kurznarkose

(Tabelle 3 und Abb. 3, S. 42 und 43)

Bereits innerhalb der ersten 0,5 Std nach der Injektion sinkt der Cortisolspiegel auf etwa die Hälfte des Vorwertes ab: $2,01\mu\text{g/dl} \rightarrow 0,84\mu\text{g/dl}$. 1 und 1,5 Std p.inj. liegt er im Mittel unter der Nachweisgrenze von $0,5\mu\text{g/dl}$. Aus den noch meßbaren Cortisolwerten läßt sich ein Absinken auf etwa 30% des Vorwertes ablesen. Nach 2,5 Std zeichnet sich bereits wieder eine Normalisierung des Cortisolspiegels ab: er steigt an auf $1,01\mu\text{g/dl}$ und liegt damit wieder im Normbereich. 4,5 Std nach der Narkose ist der Ausgangswert fast erreicht ($1,89\mu\text{g/dl}$), bei den meisten Hunden wird der Vorwert zu diesem Zeitpunkt sogar deutlich überschritten. Nach 10 Std fällt der Cortisolwert wieder etwas ab auf $1,48\mu\text{g/dl}$, erreicht aber im Verlauf der nächsten 14 Std bis zum Meßzeitpunkt 24 Std wieder in etwa die Höhe des Vorwertes ($2,23\mu\text{g/dl}$).

Zusammenfassend läßt sich folgendes sagen: nach einmaliger Alf/Eto-Injektion ist ein hochsignifikanter Abfall der Cortisol-Plasmakonzentration für einen Zeitraum von 1-2 Std zu beobachten. Im Verlauf der Erholung kommt es zu einer deutlichen, jedoch nicht signifikanten Cortisolüberproduktion. Nach 24 Std hat sich der Cortisolwert normalisiert.

Gruppe II: 30-minütige Alfentanil/Etomidat-Hypnoan-
gesie

(Tabelle 4 und Abb. 4, S. 44 und 45)

Auch in dieser Gruppe fällt der Cortisolspiegel (VW = $0,98\mu\text{g/dl}$) innerhalb der ersten 2 Std signifikant ab: zu den Meßzeitpunkten 0,5 Std, 1 Std und 2 Std, also zum Ende der chirurgischen Toleranz, 0,5 Std und 1,5 Std nach Ende der Narkose liegt der Wert im Mittel unter der Nachweisgrenze von $0,5\mu\text{g/dl}$. Bei Hund 9, bei dem der Cortisolwert nicht unter die Nachweisgrenze sinkt, sieht man bis zur 2.Std p.ind. einen kontinuierlichen Abfall bis auf 30% des Vorwertes. Ab der 4.Std nach Induktion steigt der Cortisolspiegel langsam an ($0,7\mu\text{g/dl}$). Zum Meßzeitpunkt 10 Std sinkt er wieder leicht ab, erreicht aber nach 24 Std einen Wert, der deutlich über dem Vorwert liegt ($1,270\mu\text{g/dl}$). 48 Std nach der Narkose entspricht die Cortisol-Plasmakonzentration in etwa der des Vorwertes ($0,93\mu\text{g/dl}$).

Der Verlauf der Cortisol-Plasmakonzentrationen nach wiederholter Gabe von Alfentanil/Etomidat-Bolusinjektionen über einen Zeitraum von 30 Minuten verhält sich ähnlich wie nach einmaliger Bolusinjektion: auch hier ist ein statistisch signifikanter Abfall des Cortisolspiegels innerhalb der ersten 2 Std p.ind. zu beobachten. Die Normalisierung der Cortisolsekretion erfolgt im Vergleich zur Gruppe I jedoch etwas zögernder, aber auch hier kann man ein Ansteigen der Cortisolwerte über den Vorwert beobachten. Nach 48 Std scheinen sich die Cortisol-Plasmakonzentrationen zu stabilisieren.

Gruppe III: 3-stündige Alfentanil/Etomidat-Hypnoanalgesie

Tabelle 5 und Abb.5, S. 46 und 47)

Schon innerhalb der ersten Std p.ind. sinkt der Cortisolspiegel bei den meisten Tieren unter die Nachweisgrenze ($1,313\mu\text{g/dl} \rightarrow <0,5\mu\text{g/dl}$). Zu den Meßzeitpunkten 2 Std, 3 Std und 4 Std ist die Plasmakonzentration bei keinem der Tiere meßbar. Erst 1 Tag nach der Anästhesie zeichnet sich eine Normalisierung der Cortisolspiegel ab ($<0,5\mu\text{g/dl} \rightarrow 1,13\mu\text{g/dl}$). Ähnlich wie bei den kürzeren Narkosen steigt er im weiteren Verlauf deutlich über den Ausgangswert (2.Tg: $2,175\mu\text{g/dl}$ bzw. 166%), stabilisiert sich aber in den folgenden Tagen.

Gruppe IV: 3-stündige Alfentanil/Etomidat-Hypnoanalgesie

(Tabelle 6 und Abb. 6, S. 48 und 49)

Diese Untersuchungen wurden nur mit 4 Tieren durchgeführt, können also nur als Anhaltspunkt aufgefaßt werden. Auch hier sinkt der Cortisolspiegel innerhalb der ersten 2 Std p.ind. kontinuierlich ab bis unter die Nachweisgrenze: $2,8\mu\text{g/dl}$ (Vorwert) $\rightarrow 0,76\mu\text{g/dl}$ (1 Std) $\rightarrow <0,5\mu\text{g/dl}$ (2 Std). Die Cortisol-Plasmakonzentrationen sind nun bis einschließlich der 13.Std p.ind. nicht mehr meßbar. 24 Std p.ind. zeichnet sich eine langsame Erholung des Cortisolspiegels ab ($1,075\mu\text{g/dl}$), erst nach 36 Std jedoch liegen alle Werte wieder im Normbereich ($1,425\mu\text{g/dl}$). In dieser Gruppe kann innerhalb des Meßzeitraums von 72 Std kein Ansteigen der Cortisolwerte über den Vorwert beobachtet werden.

Nach 3-stündiger Alf/Eto-Infusion kommt es demnach zu einem signifikanten Abfall des Cortisolspiegels für einen Zeitraum von mindesten 13 Std. Die Erholung er-

folgt nur allmählich während der anschließenden 14 Std. Am 2./3.Tg p. ind. scheint auch hier ein Ansteigen der Cortisolsekretion über den Ausgangswert aufzutreten.

Gruppe V: 3-stündige Alfentanil/Etomidat-Hypnoanalgesie mit Glucocorticoidsubstitution

(Tabelle 7 und Abb. 7, S. 50 und 51)

Das Verhalten des Cortisolwertes während der Infusion entspricht dem der Gruppe III: schon innerhalb der 1. Std nach Einleitung kommt es zu einem signifikanten Abfall des Cortisolspiegels: von $1,7\mu\text{g/dl}$ fällt er unter die Nachweisgrenze von $0,5\mu\text{g/dl}$. Die Cortisol-Plasmakonzentrationen bleiben nicht meßbar bis zur 3. Std der Infusion. Zum Meßzeitpunkt 4 Std, also 1 Std nach der Prednisolon-Injektion schnellte der Cortisolwert um das mehr als 100-fache in die Höhe ($130,1\mu\text{g/dl}$). Dieser hohe Wert wird durch das injizierte Prednisolon verursacht, das bei der Cortisol-Bestimmungsmethode mit erfaßt wird. 1 Tg nach dieser Behandlung liegen die Werte wieder unter der Nachweisgrenze. Sie bleiben bei fast allen Tieren auch am 2.Tg p.ind. im nicht-meßbaren Bereich. Am 3.-6.Tg liegen alle Werte wieder im Normbereich, im Mittel allerdings etwas unter dem Vorwert.

Nach 3-stündiger Alf/Eto-Infusion mit Prednisolon-Injektion kommt es demnach zu einer Depression der Cortisolsekretion für etwa 2 Tage. Die Cortisolüberproduktion im Verlauf der Normalisierung tritt nur bei wenigen Tieren am 3./4.Tg p.ind. auf.

Die nun folgenden Ergebnisse der Kontrollen I-III können wie die der Gruppe IV wiederum nur als Anhaltspunkt dienen, da die Untersuchungen jeweils nur an einem Tier durchgeführt wurden.

Kontrolle I: 3-stündige Alfentanil-Infusion

(Tabelle 8a und Abb. 8a, S. 52 und 53)

Auch nach Alfentanil-Infusion kommt es innerhalb der ersten 2 Std nach Beginn der Infusion zu einem Absinken des Cortisolspiegels auf etwa 1/4 des Vorwertes: 4,4 µg/dl (Vorwert) → 1,2 µg/dl (1 Std) → 1,1 µg/dl (2 Std). 3 Std p.ind. steigt der Wert jedoch bereits wieder an auf 2,5 µg/dl bzw 57% und hat nach 4 Std den Ausgangswert fast wieder erreicht (3,8 µg/dl bzw. 86%). In den folgenden Tagen liegt der Cortisolwert mit den üblichen Schwankungen in etwa in Höhe des Vorwertes.

Kontrolle II: 3-stündige Infusion isotonischer Kochsalzlösung

(Tabelle 8b und Abb. 8b, S. 52 und 53)

Der Cortisolwert liegt zu allen Meßzeitpunkten im Normbereich. Es sind lediglich die üblichen Schwankungen zu beobachten.

Kontrolle III: Glucocorticoid-Injektion

(Tabelle 9 und Abb. 9a, S. 54)

1 Std nach der Injektion von Prednisolon schnellst der Cortisolwert um etwa das 50-fache (von 1,5 µg/dl auf 79 µg/dl) in die Höhe; dieser hohe Wert ist wiederum durch das Erfassen von Prednisolon bei der RIA-Bestimmung von Cortisol bedingt. 1 Tg nach der Injektion ist keine meßbare Cortisolkonzentration zu finden. Bereits am 2.Tg p.inj. hat der Wert die Höhe des Vorwertes in etwa erreicht (1,1 µg/dl bzw. 73%). Er bleibt zu den folgenden Meßzeitpunkten ungefähr in Höhe dieses Wertes.

Tabelle 3: Cortisolspiegel ($\mu\text{g/dl}$) nach Alfentanil/Etomidat-Kurzanästhesie
(Gruppe I)

Hd	VW	0,5 Std	1 Std	1,5 Std	2,5 Std	4,5 Std	10 Std	24 Std
1	2,3	1,2	0,9	#	#	3,6	0,8	0,6
2	3,3	1,6	0,8	#	#	0,6	3,8	0,8
3	2,1	1,1	#	#	1,3	0,6	2,0	4,2
4	2,2	1,1	#	#	2,4	2,9	1,5	2,9
5	5,0	2,4	2,0	2,0	4,5	3,8	2,5	7,8
6	0,6	#	#	#	#	0,8	1,9	#
7	0,6	#	#	#	#	0,8	1,2	1,8
8	0,7	#	#	#	#	#	0,5	#
9	0,7	#	#	#	#	5,1	#	3,3
10	2,6	1,0	0,7	0,7	1,9	0,7	0,6	0,9
$\bar{x}$	2,010	0,840	0,440	0,270	1,010	1,890	1,480	2,230
SD	1,433	0,825	0,667	0,646	1,531	1,782	1,122	2,429
SE	0,453	0,261	0,211	0,204	0,484	0,564	0,354	0,768

#: Wert nicht meßbar ($<0,5\mu\text{g/dl}$), er wird in der statistischen Auswertung mit 0,0 berechnet

Abb. 3: Cortisolspiegel nach Alfentanil/Etomidat-Kurzanästhesie
(Gruppe I)
($\bar{x} \pm SE$)

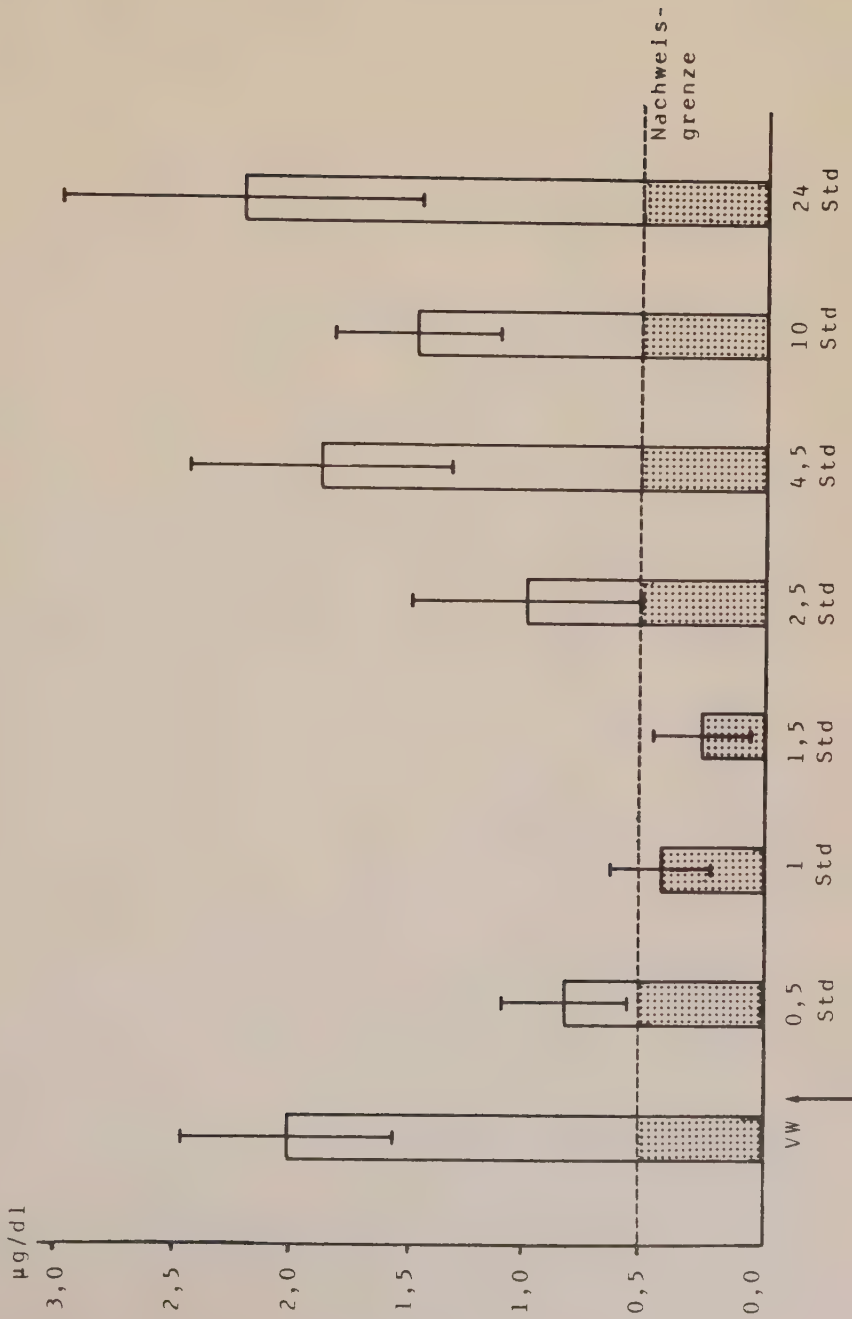


Tabelle 4: Cortisolspiegel ($\mu\text{g/dl}$) nach 30-minütiger Alfentanil/ Etomidat -Hypnoanalgesie (Gruppe II)

Hd	VW	0,5 Std	1 Std	2 Std	4 Std	10 Std	24 Std	48 Std
1	0,6	#	#	#	1,1	#	1,3	0,7
2	0,8	#	#	#	1,2	0,9	1,2	1,4
3	0,6	#	#	#	0,9	0,5	1,0	0,9
4	1,7	#	#	#	1,0	0,5	1,1	#
5	1,2	0,6	#	#	#	0,6	1,4	#
6	0,9	#	#	#	#	0,7	#	1,8
7	0,6	#	#	#	#	0,5	0,7	0,9
8	#	#	#	#	0,9	#	#	0,9
9	2,0	1,4	0,9	0,6	1,9	0,4	4,2	1,9
10	1,4	#	#	#	#	#	1,8	0,8
$\bar{x}$	0,980	0,200	0,090	0,060	0,700	0,430	1,270	0,930
SD	0,598	0,462	0,285	0,190	0,665	0,320	1,180	0,643
SE	0,189	0,146	0,090	0,060	0,210	0,101	0,373	0,203

#: Wert nicht meßbar ($<0,5\mu\text{g/dl}$), er wird in der statistischen Auswertung mit 0,0 berechnet

(Gruppe II)

($\bar{x} \pm SE$)

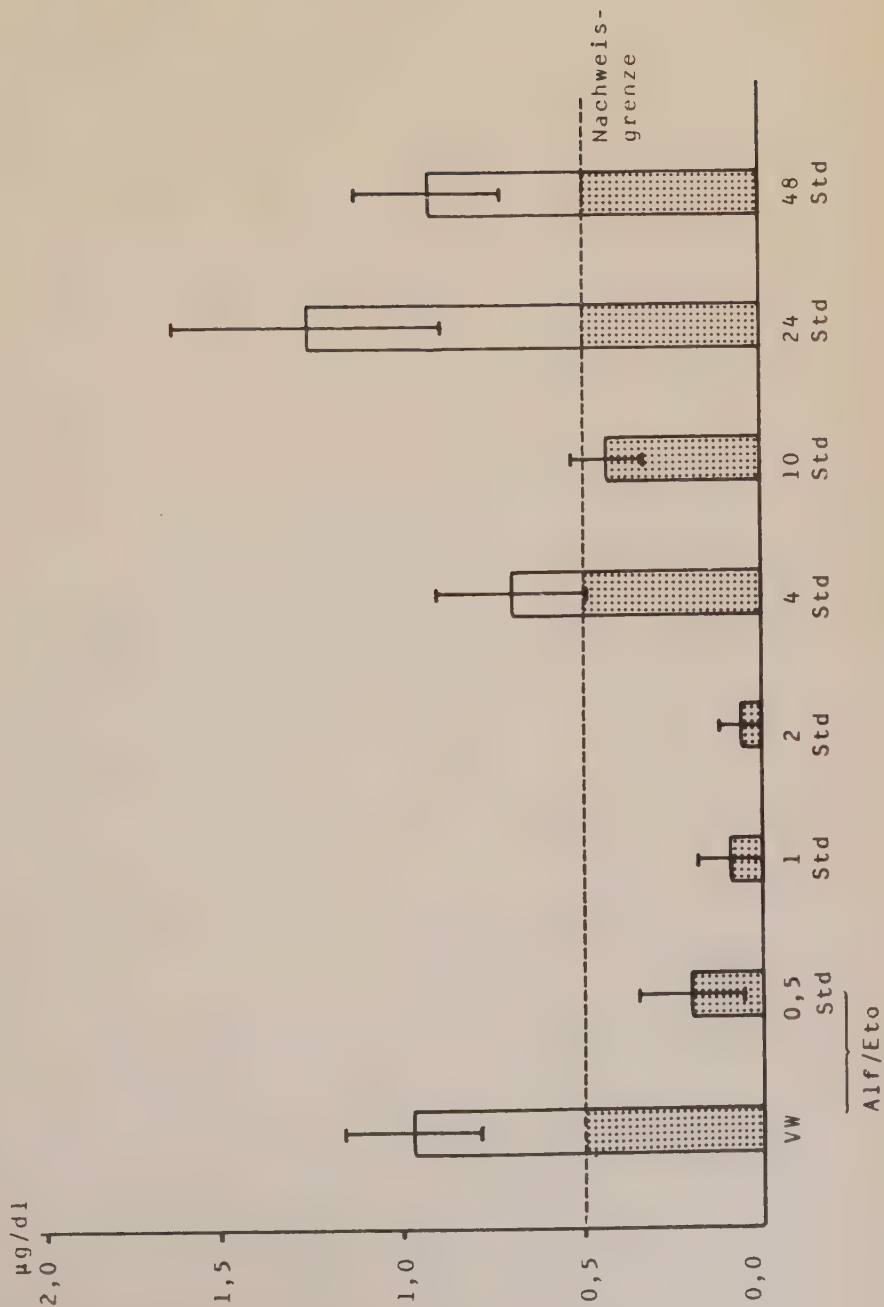


Tabelle 5: Cortisolspiegel ($\mu\text{g/dl}$) nach 3-stündiger Alfentanil/Etomidat-Hypnoanalgesie (Gruppe III)

Hd	VW	1 Std	2 Std	3 Std	4 Std	1 Tg	2 Tg	3 Tg	4 Tg	5 Tg	6 Tg
1	0,9	#	#	#	#	0,8	0,7	#	#	#	1,2
2	1,1	#	#	#	#	1,2	2,3	1,7	1,5	2,2	2,3
3	0,5	#	#	#	#	0,5	0,7	1,3	1,5	2,2	2,3
4	0,7	#	#	#	#	#	#	1,1	0,6	1,1	0,9
5	2,1	0,6	#	#	#	0,7	3,1	2,9	0,6	0,6	0,5
6	3,7	1,6	#	#	#	4,4	7,3	1,4	1,8	2,2	6,7
7	0,8	#	#	#	#	1,3	1,0	1,2	1,7	1,1	1,2
8	0,7	#	#	#	#	#	2,2	0,9	1,0	1,2	1,2
$\bar{x}$	1,313	0,275	0,0	0,0	0,0	1,113	2,175	1,313	1,000	1,138	1,825
SD	1,083	0,575	0,0	0,0	0,0	1,413	2,323	0,813	0,625	0,760	2,045
SE	0,383	0,203	0,0	0,0	0,0	0,500	0,822	0,288	0,221	0,269	0,723
%	100	20,9	0,0	0,0	0,0	84,8	165,7	100,0	76,2	86,7	139,0

#: Wert nicht meßbar ($<0,5 \mu\text{g/dl}$), er wird in der statistischen Auswertung mit 0,0 berechnet

Abb.5: Cortisolspiegel 3-stündiger Alfentanil/Etomidat-Hypnoanalgesie
(Gruppe III)
($\bar{x} \pm SE$)

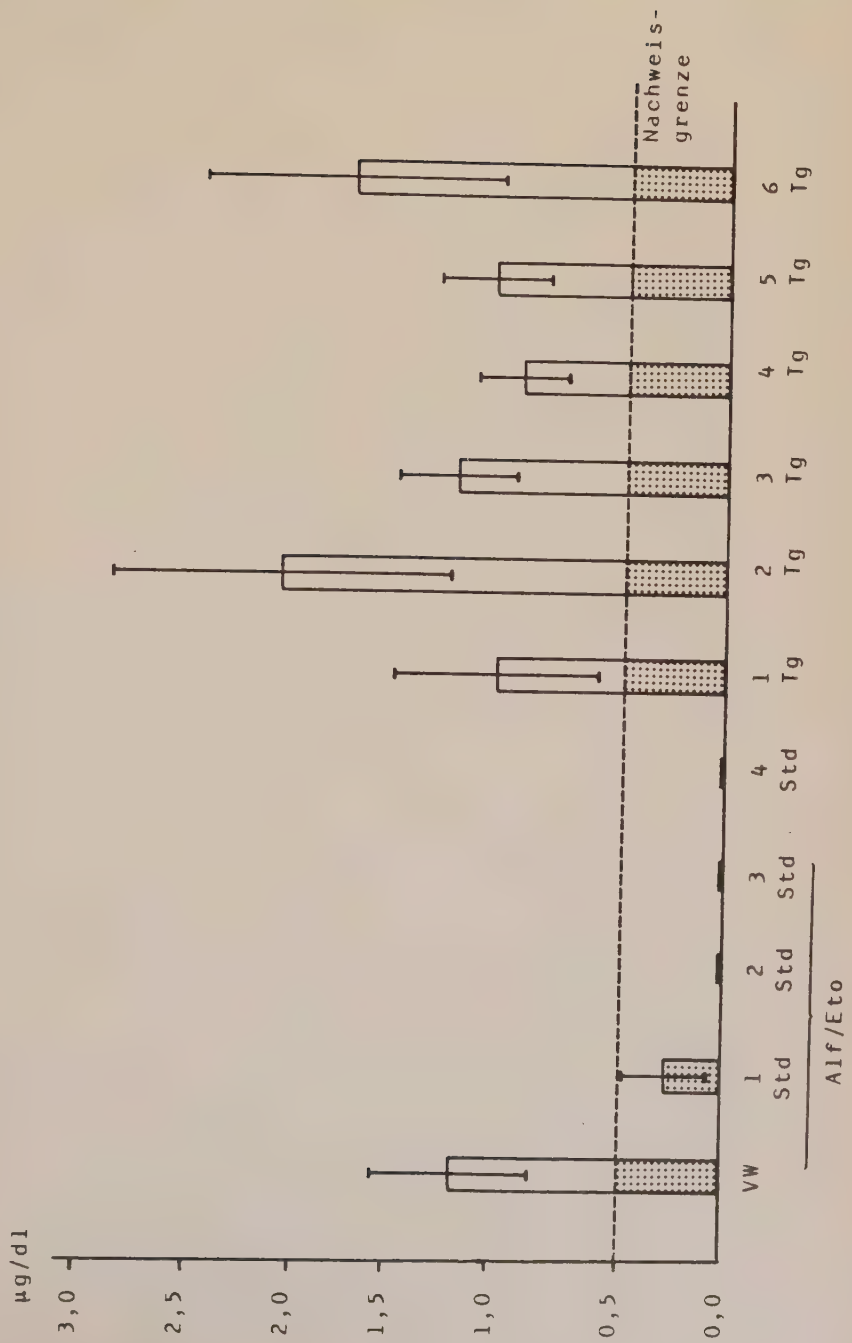


Tabelle 6: Cortisolspiegel ($\mu\text{g/dl}$) nach 3-stündiger Alfentanil/Etomidat-Hypnoanalgesie (Gruppe IV)

Hd	VW	1 Std	2 Std	3 Std	5 Std	7 Std	9 Std	11 Std	13 Std	24 Std	36 Std	48 Std	72 Std
1	3,7	0,6	#	#	#	#	#	#	#	2,8	0,9	2,8	2,2
2	2,3	0,6	#	#	#	#	#	#	#	#	0,7	1,2	1,7
3	1,1	0,6	#	#	#	#	#	#	#	#	2,0	0,9	#
4	4,1	1,3	1,0	#	#	#	#	0,7	#	1,5	2,1	1,7	1,1
$\bar{x}$	2,800	0,775	0,400	0,0	0,0	0,0	0,0	0,175	0,0	1,075	1,425	1,650	1,250
SD	1,371	0,350	0,490	0,0	0,0	0,0	0,0	0,360	0,0	1,350	0,727	0,835	0,947
SE	0,686	0,175	0,245	0,0	0,0	0,0	0,0	0,175	0,0	0,675	0,364	0,417	0,473
%	100	27,7	14,3	0,0	0,0	0,0	0,0	6,3	0,0	38,4	50,9	58,9	44,6

#: Wert nicht meßbar ($<0,5\mu\text{g/dl}$), er wird in der statistischen Auswertung mit 0,0 berechnet

Abb.6: Cortisolspiegel nach 3-stündiger Alfentanil/Etomidat-Hypnoanalgesie
(Gruppe IV)
($\bar{x} \pm SE$)

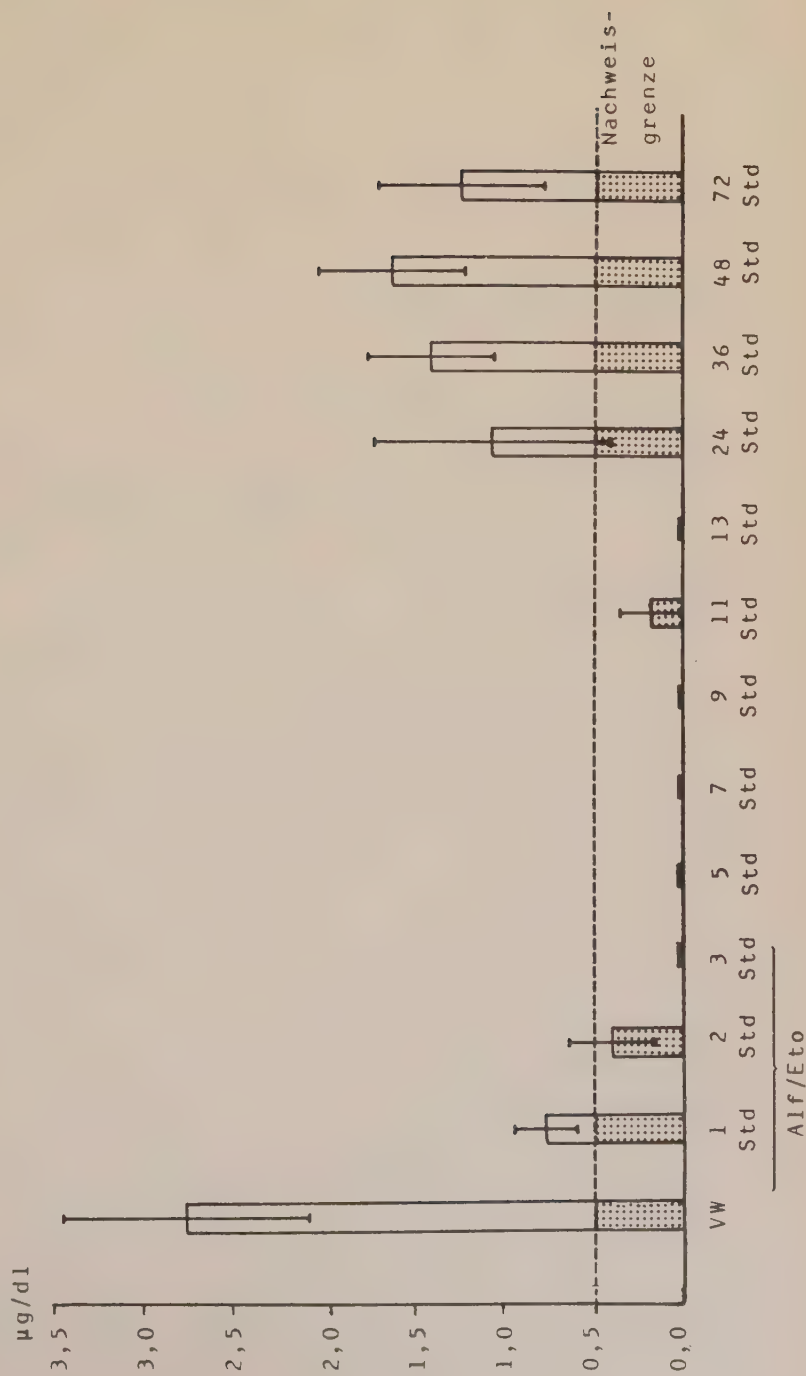


Tabelle 7: Cortisolspiegel (µg/dl) nach 3-stündiger Alfentanil/Etomidat-Hypnoanalgesie mit Glucocorticoids substitution (Gruppe V)

Hd	VW	1 Std	2 Std	3 Std	4 Std	1 Tg	2 Tg	3 Tg	4 Tg	5 Tg	6 Tg
1	0,6	#	#	#	235	#	#	1,5	1,1	1,6	2,0
2	5,1	1,2	#	#	173	#	1,4	4,9	5,1	1,7	4,9
3	1,4	#	#	#	- *	#	0,9	3,3	0,8	0,9	2,5
4	2,2	0,5	#	#	106	#	#	1,1	0,9	0,7	0,7
5	1,5	#	#	#	95	1,4	#	0,6	1,2	1,3	1,4
6	1,1	#	#	#	86	#	#	0,7	#	0,7	0,6
7	1,1	#	#	#	108	#	#	0,6	0,9	1,3	1,0
8	0,8	#	#	#	108	#	#	0,7	0,8	0,6	0,7
x	1,771	0,243	0,0	0,0	130,1	0,200	0,200	1,443	1,429	1,129	1,614
SD	1,557	0,461	0,0	0,0	54,13	0,529	0,529	1,560	1,665	1,457	1,531
SE	0,589	0,174	0,0	0,0	20,46	0,200	0,200	0,590	0,629	0,173	0,579
%	100	13,7	0,0	0,0	7348	11,3	11,3	81,5	80,7	63,7	91,1

#: Wert nicht meßbar (<0,5µg/dl), er wird in der statistischen Auswertung mit 0,0 berechnet
 *: Wert nicht erfaßt

Abb.7: Cortisolspiegel nach 3-stündiger Alfentanil/Etomidat-Hypnoanalgesie mit Glucocorticoidsubstitution (Gruppe V)

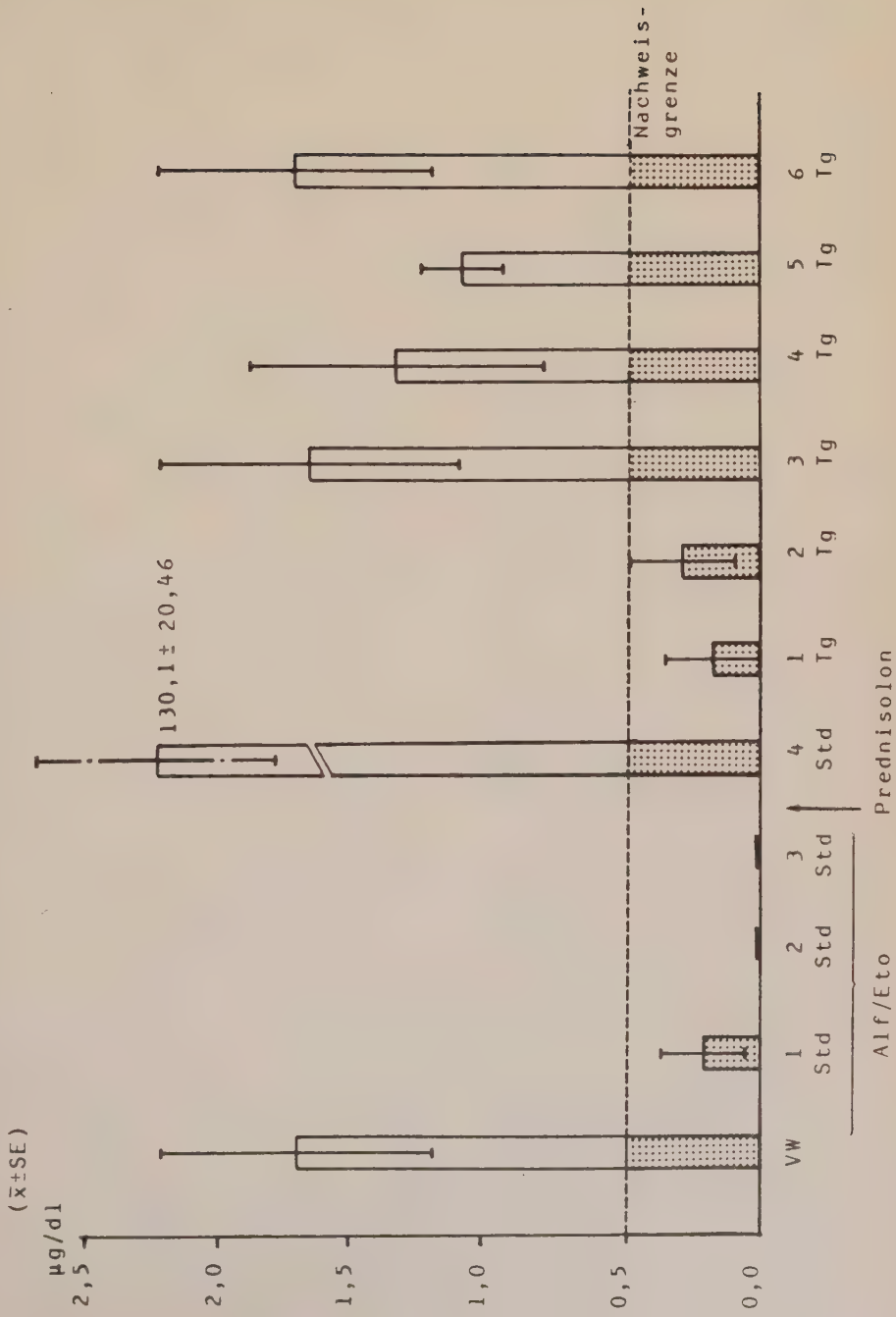


Tabelle 8a: Cortisolspiegel nach 3-stündiger Alfentanil-Infusion (Kontrolle I)

	VW	1 Std	2 Std	3 Std	4 Std	1 Tg	2 Tg	3 Tg	4 Tg	5 Tg	6 Tg
µg/dl	4,4	1,2	1,1	2,5	3,8	4,6	2,8	4,0	6,3	5,9	1,7
%	100	27,3	25,0	56,8	86,4	104,5	63,6	90,9	143,2	134,1	38,6

Tabelle 8b: Cortisolspiegel nach 3-stündiger Infusion isotonischer Kochsalzlösung (Kontrolle II)

	VW	1 Std	2 Std	3 Std	4 Std	1 Tg	2 Tg	3 Tg	4 Tg	5 Tg	6 Tg
µg/dl	1,8	0,9	1,9	0,8	1,7	2,1	1,9	1,8	2,8	3,0	0,7
%	100	50,0	105,6	44,4	94,4	116,7	105,6	100,0	155,6	166,7	38,9

Abb.8a: %-Veränderungen des Cortisolspiegels nach
3-stündiger Alfentanil-Infusion (Kontrolle I)

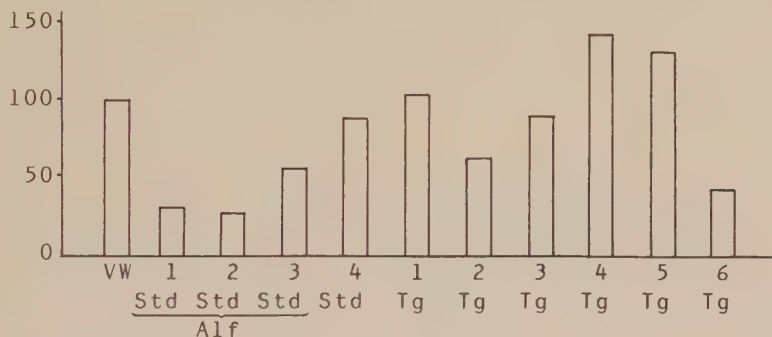


Abb.8b: %-Veränderungen des Cortisolspiegels nach
3-stündiger Infusion isotonischer Kochsalzlösung
(Kontrolle II)

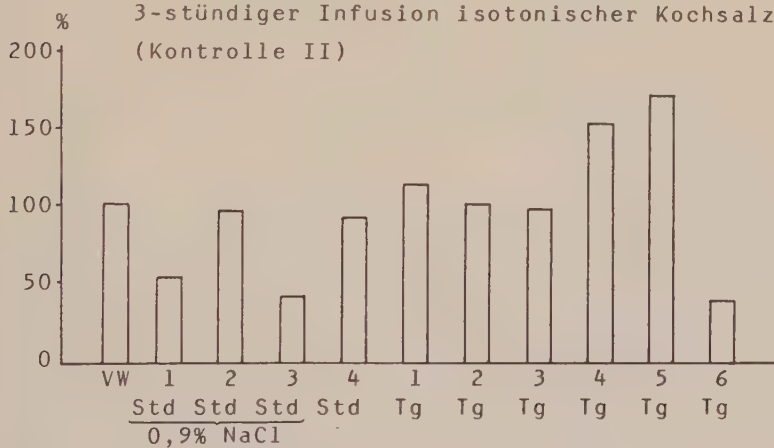


Abb.8c: %-Veränderungen des Cortisolspiegels nach
3-stündiger Alfentanil/Etomidat-Hypnoanalgesie
(Gruppe III)

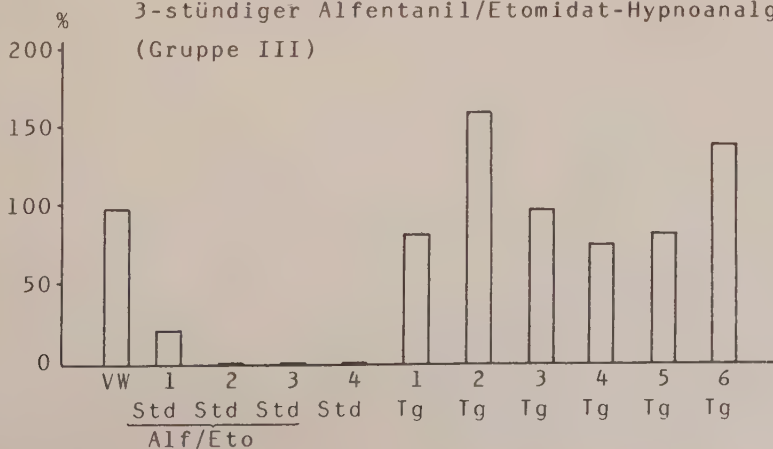


Tabelle 9: Cortisolspiegel nach Glucocorticoid-Injektion (Kontrolle III)

	VW	1 Std	1 Tg	2 Tg	3 Tg	4 Tg	5 Tg	6 Tg
$\mu\text{g/dl}$	1,5	79	#	1,1	2,0	1,0	1,0	1,7
%	100	5267	0,0	73,3	133,3	66,7	66,7	113,3

#: Wert nicht meßbar ($<0,5\mu\text{g/dl}$), er wird in der statistischen Auswertung mit 0,0 berechnet

Abb.9a: %-Veränderungen des Cortisolspiegels nach Glucocorticoid-Injektion (Kontrolle III)

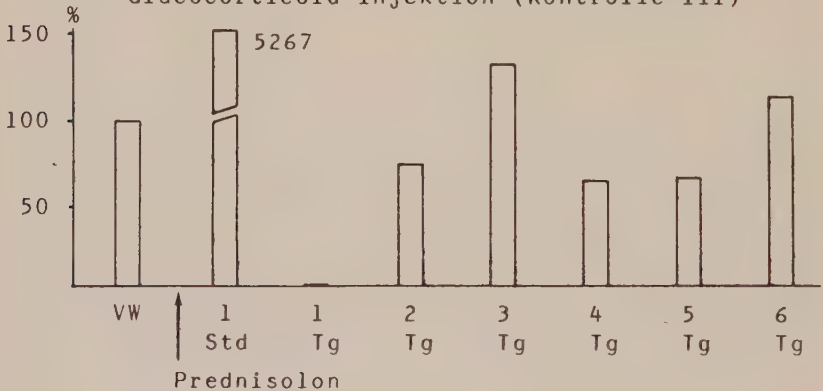
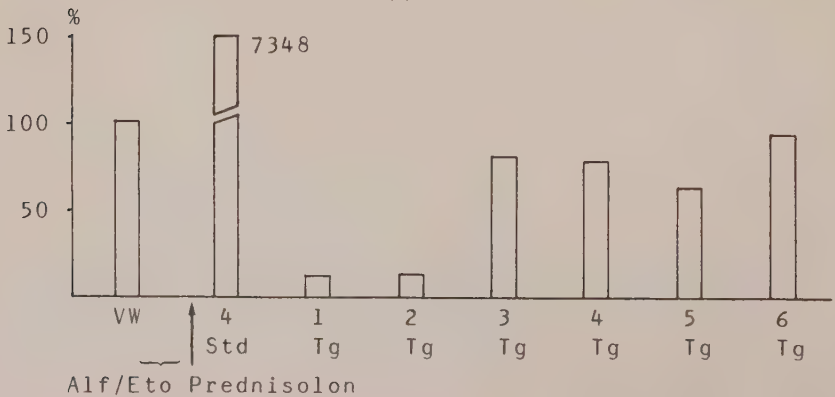


Abb.9b: %-Veränderungen des Cortisolspiegels nach 3-stündiger Alf/Eto-Hypnoanalgesie mit Glucocorticoidsubstitution (Gruppe V)



4. DISKUSSION

Bei der Auswertung der Untersuchungsergebnisse fallen außerordentlich starke inter- und intraindividuelle Schwankungen des Cortisolspiegels auf. Über ähnliche Beobachtungen berichten auch Weiß und Opitz (112) und Johnston und Mather (55). Sie geben als Erklärung an, daß die Hunde die Manipulationen vor der Anästhesie und jeder Blutentnahme als unterschiedlich starken Stress empfinden. Trotz dieser großen Schwankungen kann bei den Narkoseversuchen eindeutig eine unterschiedlich starke Depression des Cortisolspiegels durch Etomidat festgestellt werden.

Nach einmaliger Alf/Eto-Injektion ($\approx 1,25\text{mg Eto/kg KG}$) kann in den eigenen Untersuchungen eine Depression des Cortisolspiegels für ca. 2 Stunden gesehen werden. Die niedrigsten Werte werden 1,5 Stunden p.inj. gemessen. Obwohl die meisten Cortisolwerte unter der Nachweisgrenze von $0,5\mu\text{g/dl}$ liegen, sieht man an den noch meßbaren Werten einen Abfall auf ca. 30% des Vorwertes. Schon 2,5 Stunden nach Einleitung der Anästhesie kann ein deutlicher Wiederanstieg beobachtet werden, 4,5 Stunden p.inj. liegt der Wert bei über 90% des Vorwertes. Resultate von Cortisolspiegelmessungen nach Narkoseeinleitungsdosen ($0,25\text{-}0,3\text{mg Eto/kg KG}$) liegen auch aus der Humanmedizin vor. Von McDowall (71), Sebel et al. (101) und Duthie et al. (25) werden die niedrigsten Werte zur 60. Minute p.inj. gemessen. Alle Werte liegen noch im unteren Normbereich, die Autoren können keine signifikante NNR-Depression feststellen. Fragen et al. (36), Allolio et al. (3; 4), Doenicke (22), Engelhardt et al. (30) und Börner et al. (7) finden eine Verminderung des Plasmacortisols

auf ca. 35% des Ausgangswertes zwischen der 150. und 210. Minute p.inj.. Während dieser Zeit kommt es zu einem kontinuierlichen Anstieg des ACTH-Spiegels, der auf eine fehlende Stimulierbarkeit der NNR schließen läßt. Eine Erholung der NNR wird beim Menschen trotz geringerer Dosis pro kg KG als beim Hund erst nach 4 Stunden evident. Ab diesem Zeitpunkt reagiert die NNR auch wieder auf Schmerzstimuli bzw. exogenes ACTH (3; 4; 22).

Nach Gabe repetitiver Alf/Eto-Bolusinjektionen ($\cong$ 2,82mg Eto/kg KG innerhalb von 30 min) kommt es für 2-3 Stunden nach Induktion zu einem Abfall der Cortisol-Plasmakonzentrationen um mindestens 60-70%. Eine Erholung wird nach 4 Stunden erkennbar.

Die NNR-Depression nach einmaliger bzw. kurzzeitiger Etomidatverabreichung kann demnach als kurzfristig und oft nicht vollständig bezeichnet werden.

Nach 3-stündiger Alf/Eto-Hypnoanalgesie ($\cong$ 14,81mg Eto/kg KG) kann man in den eigenen Untersuchungen ab der 1. Stunde p.ind. eine vollständige Absenkung des Cortisolspiegels unter die Nachweisgrenze für mindestens 13 Stunden feststellen. Erst am Morgen des 1. postnarkotischen Tages wird eine Erholung des Cortisolspiegels erkennbar. Wie schon bei den kurzen Anästhesien reagiert die NNR mit einer Cortisolüberproduktion, die hier am 2. Tag nach der Hypnoanalgesie zum Ausdruck kommt. Studien über ähnlich lange Etomidatexpositionen liegen von verschiedenen Autoren vor (6; 16; 37; 76; 99). Auch sie finden eine totale NNR-Hemmung ab der 1. Stunde p.ind.. Über die Dauer der Depression liegen nur wenige Angaben vor. Moore et al. (76) beobachteten beim Menschen eine Hemmung der NNR für 8-22 Stunden nach Ende der etwa 1,5-stündi-

gen Etomidatinfusion. Boidin (6) sieht 12 Stunden nach Narkoseeinleitung beim Menschen ein Angleichen des Cortisolwertes an den Ausgangswert. Bei den anderen genannten Autoren wurden die Cortisolspiegel nur bis maximal 2 Stunden nach Ende der Etomidatinfusion durchgeführt.

Eine Etomidat-Dauersedation über 20 Stunden wird von Wagner et al. (108) beschrieben. Während der Infusion und am 1. Tag danach werden Cortisolabfall und fehlende Antwort der NNR auf ACTH beobachtet. Im Verlauf der nächsten 3 Tage kommt es zur graduellen Erholung der NNR: am 2. Tag steigt der Cortisolspiegel leicht an, die NNR reagiert auf ACTH aber noch so schwach, daß nicht von einer positiven Antwort gesprochen werden kann. Am 3. Tag liegt der Cortisolwert zwar noch unter dem Ausgangswert, die Antwort auf ACTH ist aber wieder normal.

Übereinstimmend mit De Coster et al. (16), De Coster und Beerens (17), Preziosi und Vacca (87), Stuttmann und Allolio (105) und Wagner et al. (108) kann in den vorliegenden Untersuchungen ein nach Dauer und Intensität dosisabhängiger Cortisolabfall festgestellt werden. Die Cortisolüberproduktion nach Abklingen der depressiven Wirkung von Etomidat kann möglicherweise auf ein Überangebot von ACTH (und damit eine vermehrte Stimulation der NNR) oder der Hormonzwischenstufen zurückgeführt werden.

Bei den meisten Etomidatstudien wurden zu den Cortisolmessungen gleichzeitig ACTH-Plasmakonzentrationsbestimmungen und ACTH-Stimulierungstests durchgeführt. Nach Stimulation mit exogenem ACTH müßte die NNR nach 60-120 min mit einem doppelten bis dreifachen Anstieg der Cortisolsekretion reagieren (33; 55). Nach Etomidat steigt der ACTH-Spiegel auf ein mehrfaches der Norm,

eine Stimulation der NNR durch ACTH oder auch Renin/Angiotensin bleibt unbeantwortet (s.o.). Diese Ergebnisse ließen vermuten, daß der Angriffspunkt der cortisolhemmenden Wirkung von Etomidat in der NNR liegt (32). Durch entsprechende Untersuchungen in vivo und in vitro konnte gezeigt werden, daß Etomidat eine Hemmung des mitochondrialen Cytochrom P450-abhängigen Enzyms 11 β -Hydroxylase bewirkt. Die Folge dieser Enzymhemmung ist eine konsekutive Senkung der Mineralocorticoide Corticosteron und Aldosteron und der Glucocorticoide Cortisol und Cortison. Simultan dazu kommt es zu einem drastischen Anstieg der vor diesem Syntheseschritt liegenden Hormonzwischenstufen 11-Desoxycorticosteron und 11-Desoxycortisol, in geringerem Ausmaß auch von 17 α -Hydroxyprogesteron und Progesteron (5; 17; 24; 37; 64; 76). Der in Vergleich zu Cortisol geringe Aldosteronabfall läßt vermuten, daß die Zellen der zona glomerulosa weniger sensitiv auf Etomidat reagieren als die der zona fasciculata (5). Die Aldosteron-Depression ist zwar geringer, aber länger andauernd als die von Cortisol. Allolio et al. (5) und Wagner et al. (108) nehmen daher an, daß auch die 18-Hydroxylase gehemmt wird. Nach Dörr et al. (24) ist sie mit der 11 β -Hydroxylase identisch. Die Produktion der adrenalen Androgene ist aufgrund der vermehrten Stimulation durch ACTH erhöht (17). Bei höheren Etomidat-Plasmaspiegeln, wie sie nur im Rahmen einer Langzeittherapie erreicht werden, ist der Anstieg der 11-Desoxyverbindungen minimal, 17 α -Hydroxyprogesteron und Progesteron sinken leicht ab. Es kommt zusätzlich zu einer (unvollständigen) Hemmung der Desmolase, einem ebenfalls mitochondrialen, Cytochrom P450-abhängigem Enzym. (5; 37; 56; 108). Die mikrosomalen Enzyme der NNR werden durch Etomidat nicht beeinflusst (16; 24; 60; 108).

Etomidat scheint die Steroidsynthese nicht nur in der NNR, sondern auch in den Testes zu hemmen. Entsprechende Untersuchungen liegen von De Coster et al. (16) und De Coster und Beerens (17) vor: auch hier wird die 11 β -Hydroxylase und bei höheren Konzentrationen die Desmolase gehemmt. Die Androgensynthese in den Keimdrüsen scheint jedoch weitaus weniger empfindlich auf Etomidat zu reagieren, da nach einmaliger Injektion kein Serumtestosteronabfall zu beobachten ist (4; 17). Auch die Östradiolsynthese wird vermindert, der Einfluß von Etomidat auf die Ovarien ist jedoch ohne besondere Bedeutung (76). Nicht bekannt ist, ob auch die leberspezifischen Cytochrom P450-abhängigen Enzyme gehemmt werden (108).

Neben der peripher hemmenden Wirkung, die voll reversibel ist, wie Versuche von De Coster und Beerens (17) zeigen, wird von Preziosi und Vacca (87) und Preziosi (88) zusätzlich ein zentraler Effekt in Betracht gezogen: Als GABA-Mimetikum soll Etomidat inhibitorische Wirkung auf die CRF- und ACTH-Sekretion ausüben. Dieser zentrale Effekt sei aber weitaus geringer als der periphere.

Die Etomidatkonzentration, bei der 50% der Cortisolsynthese gehemmt wird, beträgt 25-30ng/ml (56; 76; 82) bzw. $1-4,6 \times 10^{-7}$ mol/l (17; 57; 64). Im Vergleich dazu wird die Etomidat-Plasmakonzentration nach therapeutischer Dosierung von o.g. Autoren mit 100-500ng/dl bzw. $4,6-5,7 \times 10^{-6}$ mol/l angegeben. Mit dieser ED₅₀, der HWZ von Etomidat (70 min nach Bolusinjektion, verlängert mit zunehmender Infusionsdauer) und der Zeit der Neusynthese der 11 β -Hydroxylase, die nach Doenicke (23) bzw. Hapke (39a) 70 Minuten bzw. einige Stunden dauert, kann die beschriebene Dauer der NNR-Depression leicht erklärt werden.

Etomidat ist damit eines der wirksamsten Adrenostatika, wirksamer als Metyrapon, das ebenfalls als 11 β -Hydroxylase-Inhibitor bekannt ist, und das in der Medizin zur Überprüfung der Funktionseinheit Hypothalamus - Hypophyse - Nebenniere eingesetzt wird (24; 34a).

Etomidat ist 5-10x wirksamer auch als Ketoconazol, ebenfalls ein phenyliertes Imidazolderivat, das als Fungizid Verwendung findet. Nach Engelhardt et al. (29), Loose et al. (70), Moore et al. (76) und Wagner et al. (108) hemmt Ketoconazol ebenfalls die Cytochrom P450-abhängigen Enzyme der NNR. Im Gegensatz zu diesem Ketoconazol, das auch in der Peripherie ein Glucocorticoid-Antagonist ist, bindet Etomidat nicht an Glucocorticoid-Rezeptoren (108). Auch andere Imidazole wie z.B. Metomidat (R 7315, Janssen) verursachen eine NNR-Blockade (86).

Eine verminderte Cortisolproduktion ist auch nach Gabe von Barbituraten bekannt. Barbiturate wie Thiopental binden an Cytochrom P450 und hemmen dadurch alle davon abhängigen steroid-metabolisierenden Enzyme. Diese Inhibition ist jedoch bei weitem schwächer als die von Etomidat. Im Gegensatz zu Letzterem bleibt die Antwort der NNR auf exogenes ACTH erhalten.
(57; 59)

Auch von Opioiden wie Morphin und Fentanyl ist nachgewiesen, daß sie in hoher Dosierung zu einer Unterdrückung der Stressantwort bei chirurgischen Eingriffen führen. Bei den eigenen Untersuchungen wurde bei einem Hund eine 3-stündige Alfentanil-Infusion durchgeführt, die Gesamtmenge an Alfentanil betrug 3,75mg/kg KG. Offensichtlich bewirkt Alfentanil ebenfalls einen deutlichen Abfall der Cortisol-Plasmakonzentration. Im vorliegenden

Fall vermindert sie sich auf 25% des Ausgangswertes zur 2.Std p.ind.. Bereits zur 3.Std p.ind. steigt der Cortisolwert jedoch wieder auf 57%, eine Std nach Infusionsende ist die Höhe des Ausgangswertes fast erreicht. Dieses Ergebnis stimmt mit den Befunden von Møller et al. (75) überein: auch sie können 1-3 Std nach Alfentanil-Infusion keine endokrinen Veränderungen mehr beobachten. Boidin (6) und De Coster et al. (16) stellen sogar keinerlei Verminderung der Cortisol-Plasmakonzentrationen nach alleiniger Gabe von Alfentanil fest. Fentanyl hingegen scheint einen stärker ausgeprägten Effekt auf die Cortisolsekretion auszuüben. Doenicke (22; 23) und Kochs und Schulte am Esch (60) finden nach Fentanyl-Bolusinjektion und -Dauerinfusion eine deutliche Verminderung des Plasmacortisols. Noch 5 Std nach Induktion kann kein Wiederanstieg beobachtet werden. Im Gegensatz zu den Imidazolen, die eine periphere Unterbrechung des Cortisolregelkreises mit stark erhöhten ACTH-Plasmakonzentrationen bewirken, verursachen die Opioide die Cortisoldepression über einen zentralen Mechanismus, nämlich einer Hemmung der ACTH-Sekretion in der Hypophyse (23). Demzufolge reagiert die NNR auch positiv auf eine ACTH-Stimulation (6; 59; 75). Aus den Beobachtungen vieler Autoren (o.g.), daß der ACTH-Spiegel nach Etomidatgabe - auch in Kombination mit Fentanyl oder Alfentanil - stark erhöht und die NNR-Antwort auf exogenes ACTH negativ ist, und aus unserem Vergleich zwischen 3-stündiger isotonischer Kochsalz-, Alfentanil- und Alfentanil/Etomidat-Infusion darf man schließen, daß zwar ein Eigeneffekt des Opioids in Betracht gezogen werden muß, die von uns dargestellte Depression des Cortisolspiegels jedoch in erster Linie auf Etomidat zurückgeführt werden kann.

Eine sichere Beurteilung der klinischen Relevanz dieses Plasmacortisolabfalls ist derzeit jedoch noch nicht möglich. Gerade bei Einsatz von Etomidat als Einleitungsanästhetikum werden keinerlei schwere Nebenwirkungen beobachtet. Die kurzfristige Verminderung der adrenocortikalen Stressantwort auf chirurgische Eingriffe wird von vielen Anästhesisten sogar als Vorteil angesehen (2; 3; 22; 23; 105). Schwieriger ist die Situation nach Allolio (2) und Longnecker (69) bei längerer Etomidatverabreichung zu beurteilen.

Bei Bestehen einer akuten NNR-Insuffizienz würde man mit folgenden Symptomen rechnen:

- Schwäche
- Wasserretention als Folge des Wegfallens der Anti-ADH-Wirkung von Cortisol und verminderter glomerulärer Filtration
- Hypotonie als Folge einer inadäquaten vasomotorischen Antwort in den kleinen Gefäßen (Abnahme des Gefäßtonus) und einer Abnahme des Herzzeitvolumens
- Hypoglycämie (nicht obligatorisch) durch das Wegfallen der Insulinantagonisierung durch Cortisol, noch verstärkt durch die verminderte Gluconeogenese aus Aminosäuren.

(46; 61; 77; 111)

Scheunert und Trautmann (93) und Kraft (61) sehen bei NNR-Insuffizienz eine erhöhte Stressempfindlichkeit und vermehrte Neigung zu Kreislaufzusammenbrüchen (Addison-Krise). Das Hauptmoment scheint das Versagen der vaskulären Anpassungsfähigkeit zu sein.

Mit Dehydratation und mit Auftreten von Elektrolytverschiebungen (Hyponatriämie und Hyperkaliämie) ist

nicht zu rechnen, da laut Engelhardt et al. (30) die nach 11 β -Hydroxylase-Inhibition in extrem erhöhter Konzentration vorliegenden Hormonzwischenstufen 11-Desoxycorticosteron und 11-Desoxycortisol bereits ausgeprägte mineralocorticoide Wirkung besitzen und ein Defizit an Corticosteron und Aldosteron durchaus ausgleichen können.

Hypotonien, die nicht auf Katecholamine ansprechen, werden auch von Allolio et al. (1), Boidin (6) und Fellows et al. (32) beobachtet. (Boidin berichtet darüber hinaus auch von Wasserretention und Fieber bei den meisten seiner Etomidat-behandelten Patienten.) Von den meisten Autoren wird jedoch kein klinisches Äquivalent zum Verhalten von Cortisol gefunden (60; 72; 76; 108). Auch Ledingham und Watt (65) sahen keine Anzeichen einer Addison-Krise bei ihren Intensivpatienten: aktuelle Todesursache waren Infektionen (ein immunsuppressiver Effekt kann nach Spiers et al. (103) für Etomidat jedoch nicht nachgewiesen werden), die NNR-Depression wird als mitverschuldender Faktor angesehen. Schon in früheren Studien haben Finlay und McKee (33) und McKee und Finlay (72) einen Zusammenhang zwischen Cortisolspiegel und Überlebenschance bei Schwerkranken nachweisen können: ein Fallen des Cortisolspiegels und niedrige Absolutwerte am Morgen sind verbunden mit einer signifikant höheren Mortalität. Bestätigt werden diese Erfahrungen indirekt durch Erfahrungen, die mit Etomidatgabe mit gleichzeitiger Glucocorticoids substitution gemacht wurden:

- Miranda und Stoutenbeek (74) und Newby und Edbrooke (80) sehen keine erhöhte Mortalität in Zusammenhang mit Etomidat. Bei ihnen ist die Dauersedation jedoch

immer mit einer Glucocorticoidtherapie verbunden.

- Die von Allolio et al. (1), Boidin (6) und Fellows et al. (32) beobachteten Hypotonien sprechen nicht auf Katecholamine, sehr schnell dagegen auf Glucocorticoide an.
- Bei Schweinen mit septischem Schock kann nach Metomidat-Infusion eine im Vergleich zu Ketanest um mehr als 65% verminderte Überlebensdauer beobachtet werden. Bei gleichzeitiger Cortisol-Infusion unterscheidet sich die Überlebensdauer nicht von der von Ketanest (86).
- Finlay und McKee (33) und McKee und Finlay (72) können bei Intensivpatienten mit niedrigem Cortisolwert durch Substitution den Spiegel anheben und die Überlebenschance im Vergleich zu nicht substituierten Patienten deutlich erhöhen. (Diese Studie wurde ohne Zusammenhang mit Etomidat vorgenommen; auch hier konnte klinisch kein Unterschied zwischen beiden Patientengruppen gesehen werden.)
- Eine retrospektive Auswertung der Ergebnisse von Nierentransplantationen bei Schweinen, die unter Etomidatinfusion durchgeführt wurden, ergab bei Heterotransplantationen, die mit Glucocorticoidtherapie durchgeführt wurden eine deutlich niedrigere Mortalitätsrate als bei Autotransplantationen ohne Glucocorticoidtherapie (Erhardt, v. Hoorn, persönliche Mitteilung).

In den eigenen Versuchen kann nach Alfentanil/Etomidat-Infusion mit gleichzeitiger Prednisolon-Injektion keine positive Veränderung des Cortisolspiegels im Vergleich

zur alleinigen Alf/Eto-Infusion gefunden werden. Es wird sogar eine verlängerte Depression beobachtet, die nicht nur mit einer NNR-Hemmung durch negatives feedback zu erklären ist, wie auch der Vergleich mit der Kontrolle III "Glucocorticoid-Injektion" zeigt. Einen Cortisolabfall, gleichgültig ob der Patient mit Glucocorticoiden behandelt war oder nicht, sehen auch Fellows et al. (32). Bei ihnen besteht schon am 1.Tg nach Etomidat-Infusion, zu einer Zeit, bei der Cortisol bei den vorliegenden Untersuchungen noch maximal gehemmt war, eine eindeutig positive Antwort auf ACTH-stimulation.

Trotz dieses negativen Ergebnisses der Prednisolon-Injektion bezüglich des Verlaufs der Cortisol-Plasmakonzentrationen scheint die Substitution für Patienten, die durch Trauma oder Operation einem außerordentlich starken Stress ausgesetzt sind, von vitaler Bedeutung zu sein.

Als zusammenfassende Wertung von Etomidat soll ein Zitat von Zentai (114) übernommen werden:

"Die kurzfristige spontan reversible Corticosteroid-suppression kann klinisch keine solche Relevanz haben, die trotz zweifelsfrei vorhandener kardiovaskulärer Vorteile des Präparats seine Anwendung als Induktionsanästhetikum fragwürdig machen oder verbieten würden. Die von manchen bevorzugte Infusionsanwendung des Etomidate dagegen setzt eine sorgfällige Kontrolle voraus und kann eine Steroid-Substitution erfordern. Die Langzeitsedierung mit Etomidate soll nicht empfohlen werden und setzt in jedem Fall eine obligatorische Substitution voraus."

5. ZUSAMMENFASSUNG

Anhand von Cortisol-Plasmakonzentrationsmessungen beim Hund wurde die NNR-Depression nach unterschiedlich langer Alfentanil/Etomidat-Hypnoanalgesie ermittelt. Nach Kurzzeitanästhesie (1,25mg Eto/kg KG) konnte eine etwa 2-stündige Erniedrigung des Cortisolspiegels gemessen werden. Ab 2,5 Std p.inj. wurde eine Erholung der NNR sichtbar. Etwas verlängert war die Hemmung der NNR nach 30-minütiger Narkose (2,76mg Eto/kg KG). Nach 3-stündiger Hypnoanalgesie, die im Vergleich zur einmaligen Injektion eine etwa 10-fache Etomidatmenge erforderte, konnte eine deutlich ausgeprägte Cortisolhemmung für mindestens 13 Std ermittelt werden. Anhand dieser Ergebnisse und dem Vergleich mit Untersuchungen anderer Autoren konnte eindeutig eine nach Dauer und Intensität dosisabhängige NNR-Depression bewiesen werden.

Eine Prednisolon-Injektion erhöhte zwar kurzfristig den durch RIA bestimmten Meßwert, führte aber zur Verlängerung der Hemmung der Cortisol synthese. Den Beobachtungen anderer Autoren zufolge bewies sich eine Glucocorticoids substitution jedoch eindeutig als Überlebensfördernd.

Durch Kontrolluntersuchungen konnte der Effekt von Alfentanil bezüglich der Cortisolhemmung als minimal beurteilt werden.

Mit Hilfe von Literatúrauswertungen konnte der Wirkungsmechanismus von Etomidat - Hemmung von mitochondrialen Cytochrom P450-abhängigen Enzymen - dargestellt werden.

6. SUMMARY

The cortisol level in dog after varying application of alfentanil and etomidate

Cortisol plasma concentrations in dogs were measured to determine adrenocortical depression after alfentanil/etomidate hypnoanalgesia of different duration. Upon short anaesthesia (1.25mg etomidate per kg body weight), the cortisol level was found to drop for about 2 hours. Adrenocortical restitution was observed as from 2.5 hours after IV application. Slightly longer adrenocortical depression was found to occur after 30 minutes of anaesthesia (2.76mg etomidate per kg body weight). After 3 hours of hypnoanalgesia, wich required approx 10 times the quantity of etomidate as compared to a single IV application, a marked suppression of cortisol for a minimum of 13 hours was observed. These results, and their comparison with the findings of other authors, clearly evidence adrenocortical depression wich is dose-dependent as regards both duration and intensity.

The injection of prednisolone, although briefly increasing the RIA-determined value measured, prolonged the inhibition of cortisol synthesis. Observations by other authors, however, have proved that glucocorticoid substitution clearly has a survival-promoting effect. Controls revealed that alfentanil has only a very minor effect on cortisol depression.

The therapeutic mechanism of etomidate - inhibition of mitochondrial, cytochrome P450-dependent enzymes - was shown with the aid of literature evaluations.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. Allolio B., Stuttmann R., Fischer H., Leonhardt U., Winkelmann W.
LONG-TERM ETOMIDATE AND ADRENOCORTICAL SUPPRESSION
Lancet II: 626 (1983)
2. Allolio B.
NEBENNIERENRINDENBLOCKADE DURCH ETOMIDAT
Endokrinologie-Informationen 6: 246-248 (1984)
3. Allolio B., Stuttmann R., Leonhardt U., Fischer H., Winkelmann W.
ADRENOCORTICAL SUPPRESSION BY A SINGLE INDUCTION DOSE OF ETOMIDATE
Klin. Wschr. 62: 1014-1017 (1984)
4. Allolio B., Stuttmann R., Winkelmann W., Fischer H., Leonhardt U.
EFFECTS OF ETOMIDATE ON ADRENOCORTICAL FUNCTION
Acta Endocrinol. 264: 115 (1984)
5. Allolio B., Dörr H., Stuttmann R., Knorr D., Engelhardt D., Winkelmann W.
EFFECT OF A SINGLE BOLUS OF ETOMIDATE UPON EIGHT MAJOR CORTICOSTEROID HORMONES AND PLASMA ACTH
Clin. Endocrinology 22: 281-286 (1985)
6. Boidin M.P. (1983)
SERUM LEVELS OF CORTISOL IN MAN DURING ETOMIDATE, FENTANYL AND AIR ANAESTHETIC, COMPARED WITH NEUROLEPT ANAESTHESIA
Unveröffentlichter Bericht

7. Börner U., Hempelmann G., Gips H.
BEMERKUNGEN ZUR ARBEIT VON D. ENGELHARDT et al.
DER EINFLUSS VON ETOMIDAT UND THIOPENTAL AUF ACTH-
UND CORTISOLSPIEGEL IM SERUM
Anaesthesist 34: 267-270 (1985)
8. Brown J.H., Pleuvry B.J.
ANTAGONISM OF THE RESPIRATORY EFFECTS OF ALFENTANIL
AND FENTANYL BY NALOXON IN THE CONSCIOUS RABBIT
Br. J. Anaesth. 53: 1033-1037 (1981)
9. Burr R.
DIE WIRKUNG VON ETOMIDATE AUF DIE AKTIVITÄT DER
MENSCHLICHEN PSEUDOCOLINESTERASE
Anaesthesist 29: 113-119 (1980)
10. Campbell J.R. und Watts C.
ASSESSMENT OF ADRENAL FUNCTION IN DOGS
Br. vet. J. 125: 134-145 (1973)
11. Chen C.L., Kumar M.S.A., Willard M.D.
SERUM HYDROCORTISONE (CORTISOL) VALUES IN NORMAL
AND ADRENOPATHIC DOGS AS DETERMINED BY RADIO-
IMMUNO-ASSAY
Am. J. vet. Res. 39: 179-181 (1978)
12. Cookson R.F., Niemegeers C.J.E., Vanden Bussche G.
THE DEVELOPMENT OF ALFENTANIL
Br. J. Anaesth. 55: 147s-155s (1983)
13. De Castro J.
ANALGESIC ANAESTHESIA WITH R 39209, A NEW SHORT
ACTING MORPHINOMIMETIC
Janssen Res. Prod. Inf. Service (1977)

14. De Castro J.
NEWER INTRAVENOUS ANESTHETICS
Report to Janssen Pharmaceutica (1977)
15. De Castro J.
THE CLINICAL UTILISATION OF R 39209 IN ANALGESIC
ANESTHESIA
Report to Janssen Pharmaceutica (1980)
16. De Coster R., Beerens D., d'Aubioul J., van Gerven W.
EFFECT OF ETOMIDATE INFUSION ON PLASMA CORTISOL,
17 α -HYDROXYPROGESTERONE, PROGESTERONE, TESTOSTERONE
AND LUTROPINE IN CONSCIOUS DOGS
Janssen Res. Prod. Inf. Service R 16660/4 (1983)
17. De Coster R. und Beerens D.
EFFECT OF ETOMIDATE ON TESTOSTERONE AND CORTISOL
PRODUCTION IN SHORT TERM CULTURES OF DISPERSED
TESTICULAR AND ADRENAL CELLS
Janssen Res. Prod. Inf. Service R 16659/19 (1984)
18. Doenicke A., Kugler J., Panzel G., Laub M.,
Kalmar L., Killian J., Bezechny H.
HIRNFUNKTIONEN UND TOLERANZBREITE NACH ETOMIDATE,
EINEM NEUEN BARBITURATFREIEN i.v.-APPLIZIERBAREN
HYPNOTIKUM
Anaesthesist 22: 357-366 (1973)
19. Doenicke A., Lorenz W., Beigl R., Bezechny H.,
Uhlig G., Kalmar L., Praetorius B., Mann G.
HISTAMINE RELEASE AFTER INTRAVENOUS APPLICATION
OF SHORT-ACTING HYPNOTICS
Br. J. Anaesth. 45: 1097-1104 (1973)

20. Doenicke A., Wagner E., Beetz K.H.
BLUTGASANALYSEN (ARTERIELL) NACH 3 KURZWIRKENDEN
i.v.-HYPNOTICA (PROPANIDID, ETOMIDAT UND METHOHE-
XITAL)
Anaesthesist 22: 353-356 (1973)
21. Doenicke A., Löffler B., Kugler J., Suttman H.,
Grote B.
PLASMA CONCENTRATION AND EEG AFTER VARIOUS REGIMEN
OF ETOMIDATE
Br. J. Anaesth. 54: 393-400 (1982)
22. Doenicke A.
VERUNSICHERT EINE CORTISOLSTORY DIE ANAESTHESISTEN ?
Anaesthesist 33: 391-394 (1984)
23. Doenicke A.
BRIEFE AN DEN HERAUSGEBER
NICHT NUR ETOMIDAT VERÄNDERT DIE CORTISOL-
KONZENTRATION
Anaesthesist 34: 137-140 (1985)
24. Dörr H.G., Kuhnle U., Holthausen H., Bidlingmaier F.,
Knorr D.
ETOMIDATE: A SELECTIVE ADRENOCORTICAL 11 β -HYDROXYLASE
INHIBITOR
Klin. Wschr. 62: 1011-1013 (1984)
25. Duthie D.J.R., Fraser R., Nimmo W.S.
EFFECT OF INDUCTION OF ANESTHESIA WITH ETOMIDAT ON
CORTICOSTEROIDSYNTHESIS IN MAN
Br. J. Anaesth. 57: 156-159 (1985)

26. Edbrooke D.L., Newby D.M., Mather S.J. Dixon A.M.,
Hebron B.S.
SAFER SEDATION FOR VENTILATED PATIENTS.
A NEW APPLICATION FOR ETOMIDATE
Anaesthesia 37: 765-771 (1982)
27. Editorial
ALFENTANIL
Br. J. Anaesth. 54: 1011-1013 (1982)
28. Editorial
ETOMIDATE
Lancet II: 24-25 (1983)
29. Engelhardt D., Dörr H.G., Knorr D.
THE INFLUENCE OF KETOCONAZOLE ON SERUM LEVELS OF
CORTISOL, 11-DEOXYCORTISOL, CORTICOSTERONE AND
11-DEOXYCORTICOSTERONE IN NORMALS AND IN PATIENTS
WITH CUSHING'S SYNDROME
Acta Endocrinol. 264:115-116 (1984)
30. Engelhardt D., Doenicke A., Suttman H., Küpper F.J.,
Braun S., Müller O.A.
DER EINFLUSS VON ETOMIDAT UND THIOPENTAL AUF ACTH-
UND CORTISOLSPIEGEL IM SERUM
Anaesthesist 33: 583-587 (1984)
31. Erhardt W., Seiler R., Riedl V., Aschenbrenner G.,
Blümel G.,
DIE ULTRAKURZ-HYPNOANALGESIE MIT ALFENTANIL-ETOMIDAT
BEIM HUND - UNTERSUCHUNGEN ZU KREISLAUF UND ATMUNG
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. (im Druck)

32. Fellows I.W., Byrne A.J., Allison S.P.
ADRENOCORTICAL SUPPRESSION WITH ETOMIDATE
Lancet II: 54-55 (1983)
33. Finlay W.E.I., McKee J.I.
SERUM CORTISOL LEVELS IN SEVERELY STRESSED PATIENTS
Lancet I: 1414 (1982)
34. Forth W., Henschler D., Rummel W.
a: ENDOKRINPHARMAKOLOGIE S. 339-349
b: NARKOTIKA S. 374-394
aus: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und
Toxikologie 2. Auflage (1977)
35. Fragen R.J., Booij L.D.H., Braak G.J.J., Vree T.B.,
Heykants J., Crul J.F.
PHARMACOKINETICS OF THE INFUSION OF ALFENTANIL IN
MAN
Br. J. Anaesth. 55: 1077-1081 (1983)
36. Fragen R.J., Shanks C.A., Molteni A.
LETTER
Lancet II: 625-626 (1983)
37. Fraser R., Watt I., Ledingham I.McA., Lever A.F.
THE EFFECT OF ETOMIDATE ON ADRENOCORTICAL FUNCTION
IN DOGS BEFORE AND DURING HAEMORRHAGIC SHOCK
Endocrinology 115: 2266-2270 (1984)
38. Gran L., Bleie H., Jeppson R., Maartmann-Moe H.
ETOMIDAT MIT INTRALIPID
Anaesthesist 32: 475-477 (1983)

39. Hapke H.J.

a: THERAPIE MIT HORMONEN S. 80-103

b: ANÄSTHESIE S. 140-190

c: ANALGETIKA S. 191-205

aus: Arzneimitteltherapie in der tierärztlichen
Klinik und Praxis 2. Auflage (1983)

40. Harding B.W.

SYNTHESIS OF ADRENOCORTICAL STEROIDS AND MECHANISM
OF ACTH-EFFECTS

aus: De Groot L.J., Endocrinology Vol.II: 1131-1137
(1979)

41. Hartung E., Haag W., Katte A.

KURZE GYNÄKOLOGISCHE OPERATIONEN UND DIAGNOSTISCHE
EINGRIFFE AM Kniegelenk IN ALFENTANIL/ETOMIDAT-
NARKOSE

aus: IV.Sertürner Workshop:

Anaesthesist 32: 315-327 (1983)

42. Hebron B.S., Edbrooke D.L., Newby D.M., Mather S.J.

PHARMACOKINETICS OF ETOMIDATE ASSOCIATED WITH PRO-
LONGED i.v.-INFUSION

Br. J. Anaesth. 55: 281-287 (1983)

43. Heykants J., Brugmans J., Doenicke A.

ON THE PHARMACOKINETICS OF ETOMIDATE (R 26490) IN
HUMAN VOLUNTEERS: PLASMA LEVELS, METABOLISM AND
EXCRETION

Janssen Res. Prod. Inf. Service R 26490/1 (1973)

44. Heykants J.J.P., Meuldermans W.E.G., Michiels L.J.M.,
Lewi P.J., Janssen P.A.
DISTRIBUTION, METABOLISM AND EXCRETION OF ETOMIDATE
A SHORT ACTING HYPNOTIC DRUG IN THE RAT. COMPARATIVE
STUDY OF R-(+)- AND S-(-)-ETOMIDATE
Arch. Int. Pharmacodyn Ther. 216: 113 (1975)
45. Heykants J.
EXPERIMENTELLE PHARMAKOKINETIK UND METABOLISMUS-
UNTERSUCHUNGEN MIT ALFENTANIL
aus: Zindler M., Hartung E., Alfentanil. Ein neues
ultrakurz wirkendes Opioid (1985)
46. Hodges F.R.
THE HYPOTHALAMO-PITUITARY-ADRENOCORTICAL SYSTEM
Br. J. Anaesth. 56: 701-710 (1984)
47. Hoffmann P. und Schockenhoff B.
DIE ETOMIDAT-INFUSIONS-ANÄSTHESIE I
Anaesthesist 30: 614-618 (1981)
48. Hoffmann P. und Schockenhoff B.
DIE ETOMIDAT-INFUSIONS-ANÄSTHESIE II
Anaesthesist 31: 73-76 (1982)
49. Hoffmann P. und Schockenhoff B.
ETOMIDAT ALS ANTIKONVULSIVE SUBSTANZ
Anaesthesist 33: 142-144 (1984)
50. Hoffmann P. und Schockenhoff B.
DER EINSATZ VON ALFENTANIL ZUR ANÄSTHESIE BEI KURZEN
EINGRIFFEN
Anaesthesist 33: 137-139 (1984)

51. Hull C.J.
THE PHARMACOKINETICS OF ALFENTANIL IN MAN
Br. J. Anaesth. 55: 157s-164s (1983)
52. Jagenau A.H.M., Xhonneux R., Renemann M.D.
CARDIOVASCULAR EFFECTS OF THE INTRAVENOUSLY INJECTED
SHORT-ACTING HYPNOTICS ETOMIDATE, METHOHEXITAL AND
PROPANIDID IN UNANESTHESIZED DOGS
Janssen Res. Prod. Inf. Service R 26490/3 (1973)
53. Jannsens F.
ALFENTANIL (R 39209) A POTENT EXTREMELY SHORT-
LASTING ANALGESIC FOR INTRAVENOUS USE IN ANESTHESIA
VII. Int. Symp. Med. Chem., Abst. P69, Torremolinos
(1980)
54. Janssen P.A.J., Niemegeers C.J.E., Marsboom R.P.H.
ETOMIDATE, A POTENT NON-BARBITURATE HYPNOTIC
Arch. Int. Pharmacodyn. e. Ther. 214: No 1 (1975)
55. Johnston Sh.D. und Mather E.D.
CANINE PLASMA CORTISOL (HYDROCORTISONE) MEASURED BY
RIA: CLINICAL ABSENCE OF DIURNAL VARIATION AND
RESULTS OF ACTH STIMULATION AND DEXAMETHASON
SUPPRESSION TEST
Am. J. vet. Res. 39: 1766-1770 (1978)
56. Kenyon C.J., Young J., Gray C.E., Fraser R.
INHIBITION BY ETOMIDATE OF STEROIDGENESIS IN
ISOLATED BOVINE ADRENAL CELLS
J. Clin. Endocrinol. Metab. 58: 947-949 (1984)

57. Kenyon C.J., McNeill M., Fraser R.
COMPARISON OF THE EFFECTS OF ETOMIDATE, THIOPENTONE
AND PROPOFOL ON CORTISOL SYNTHESIS
Br. J. Anaesth. 57: 509-511 (1985)
58. Kettler D., Sonntag H., Donath V., Regensberger D.,
Schenk H.D.
HÄMODYNAMIK, MYOKARDMECHANIK, SAUERSTOFFBEDARF UND
SAUERSTOFFVERSORGUNG DES MENSCHLICHEN HERZENS UNTER
NARKOSEEINLEITUNG MIT ETOMIDAT
Anaesthesist 23: 116-121 (1974)
59. Klausen N.O., Moelgard J., Ferguson A.H., Kaalund
Jensen J., Larsen C., Paaby P.
NEGATIVE SYNACTENTEST DURING ETOMIDATE INFUSION
Lancet II: 848 (1983)
60. Kochs E. und Schulte am Esch J.
HORMONE DES HYPOPHYSEN-NEBENNIERENRINDENSYSTEMS BEI
PATIENTEN UNTER LANGZEITSEDIERUNG MIT ETOMIDAT UND
FENTANYL
Anästhesist 33: 402-407 (1984)
61. Kraft W.
NEBENNIERE
aus: Kleintierkrankheiten, Innere Medizin Bd.1:
253-258 (1984)
62. Kramer M., Kling D., Walter P., v. Bormann B.,
Hempelmann G.
ALFENTANIL, EIN NEUES KURZWIRKENDES OPIOID (HÄMODYNA-
MISCHE UND RESPIRATORISCHE ASPEKTE)
Anaesthesist 32: 265-271 (1983)

63. Krieger D.T.
PLASMA ACTH AND CORTICOSTEROIDS
aus: De Groot L.J., Endocrinology Vol II: 1139-1156
(1979)
64. Lambert A., Mitchel R., Robertson R.
EFFECT OF PROPOFOL, THIOPENTONE AND ETOMIDATE ON
ADRENAL STEROIDGENESIS IN VITRO
Br. J. Anaesth. 57: 505-508 (1985)
65. Ledingham I.McA., Watt I.
INFLUENCE OF SEDATION ON MORTALITY IN CRITICALLY
ILL MULTITRAUMA PATIENTS
Lancet I: 1270 (1983)
66. Lehmann K.A.
CO₂ ANTWORTKURVEN NACH ALFENTANIL UND ZENTRAL
DÄMPFENDEN PHARMAKA
aus: IV.Sertürner Workshop
Anaesthesist 32: 315-327 (1983)
67. van Leeuwen L. und Deen L.
ALFENTANIL, A NEW, POTENT AND VERY SHORT-ACTING
MORPHINOMIMETIK FOR MINOR OPERATIVE PROCEDURES
Anaesthesist 30: 115-117 (1981)
68. van Leeuwen L., Zuurmond W.W.A., Helmers J.H.,
Noorduyn H., Deen L.
ALFENTANIL-DAUERINFUSION FÜR CHIRURGISCHE EIN-
GRIFFE MITTLERER UND LÄNGERER DAUER
Anaesthesist 33: 173-1776 (1984)

69. Longnecker D.E.
EDITORIAL: STRESS FREE: TO BE OR NOT TO BE
Anaesthesiology 61: 643-644 (1984)
70. Loose D.S., Kan P.B., Hirst M.A., Marcus R.A.,
Feldmann D.
KETOCONAZOLE BLOCKS ADRENAL STEROIDGENESIS BY
INHIBITING CYTOCHROM P450-DEPENDENT ENZYMS
J. Clin. Invest. 71: 1495-1499 (1983)
71. McDowall
ETOMIDATE
Lancet II: 168 (1983)
72. McKee J.I. und Finlay W.E.I.
CORTISOL REPLACEMENT IN SEVERELY STRESSED PATIENTS
Lancet I: 484 (1983)
73. Melby J.C.
ANATOMY OF THE ADRENAL CORTEX
aus: De Groot L.J., Endocrinology Vol II: 1127-1130
(1979)
74. Miranda R.D. und Stoutenbeek Ch.P.
ETOMIDATE IN THE INTENSIVE CARE UNIT
Lancet II: 684-685
75. Møller I.W., Krantz T., Wandall E., Kehlet H.
EFFECT OF ALFENTANIL ANAESTHESIA ON THE ADRENO-
CORTICAL AND HYPERGLYCAEMIC RESPONSE TO ABDOMINAL
SURGERY
Br. J. Anaesth. 57: 591-594 (1985)

76. Moore R.A., Allen M.C., Wood P.J., Rees L.H.,
Sear J.W.
PERI-OPERATIVE ENDOCRINE EFFECTS OF ETOMIDATE
Anaesthesia 40: 124-130 (1985)
77. Munck A., Guyre P.M., Holbrook N.J.
PHYSIOLOGICAL FUNCTIONS OF GLUCOCORTICIDS IN
STRESS AND THEIR RELATION TO PHARMACOLOGICAL
ACTIONS
Endocrine Reviews 5: 25-44 (1984)
78. Niemegeers C.J.E.
R 39209, A POTENT AND VERY SHORT ACTING MORPHINE-
LIKE ANALGESIC
Janssen. Res. Prod. Inf. Service R 39209/1 (1977)
79. Niemegeers C. und Horig Ch.
ALFENTANIL IM TIEREXPERIMENT
aus: IV. Sertürner Workshop
Anaesthesist 32: 315-327 (1983)
80. Newby D.M. und Edbrooke D.L.
INFLUENCE OF SEDATION ON MORTALITY IN TRAUMA
PATIENTS
Lancet II: 1381 (1983)
81. Oberwallner H. und Erhardt W.
KLINISCHE ERFAHRUNGEN MIT DER ULTRAKURZ-HYPNOANAL-
GESIE ALFENTANIL-ETOMIDAT BEIM HUND
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. (im Druck)
82. Owen H., Spence A.A.
EDITORIAL: ETOMIDATE
Br. J. Anaesth. 56: 555-556 (1984)

83. Parker L., Eugene J., Farber D., Lifrak E., Lai M.,
Juler G.
DISSOCIATION OF ADRENAL ANDROGEN AND CORTISOL LEVELS
IN ACUTE STRESS
Horm. metabol. Res. 17: 109-212 (1985)
84. van Peer A., Levron J.C., Noorduin H., Heykants J.
OVERVIEW OF THE CLINICAL PHARMACOKINETICS OF
ALFENTANIL
Acta Anaesth. Belgica: 261-263 (1984)
85. Pfeiffer G., Tauberger G., Schulte am Esch J.
WIRKUNGEN VON ETOMIDATE AUF DEN ZENTRALEN SYMPATHI-
KUS, DIE ATMUNG UND DEN KREISLAUF IM TIEREXPERIMENT
Prakt. Anaesth. 13: 495-501 (1978)
86. Pfeiffer U., Perker M., Wellhöfer H., Reichle H.,
Blümel G., Zimmermann G.
TYPE OF ANAESTHESIA INFLUENCE OUTCOME IN A PORCINE
SEPTIC SHOCKMODEL
Circ. Shock 16: 50-51 (1985)
87. Preziosi P. und Vacca M.
ETOMIDATE AND CORTICOTROPHIC AXIS
Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 256: 308-310 (1982)
88. Preziosi P.
ETOMIDATE, SEDATIVES, AND NEUROENDOCRINE CHANGES
Lancet II: 276 (1983)
89. Rating W. und Kuypers R.
ALFENTANIL COMBINATIONS FOR INDUCTION AND GENERAL
ANESTHESIA
Acta Anaesth. Belgica: 441-445 (1984)

90. Renemann R.S., Jagenau A.H.M., Xhonneux R.,
Laduron P.
THE CARDIOVASCULAR PHARMACOLOGY OF ETOMIDATE
(R 26490), A NEW, POTENT AND SHORT-ACTING INTRA-
VENOUS HYPNOTIC AGENT
Excerpta Med. Int. Congress Series 343: 152-156
(1974)
91. Richkind M. und Edquist L.E.
PERIPHERAL PLASMA LEVELS OF CORTICOSTEROIDS IN
NORMAL BEAGLES AND GREYHOUNDS MEASURED BY A RAPID
COMPETITIV PROTEIN BINDING TECHNIQUE
Acta vet. Scand. 14: 745-757 (1973)
92. Rijnberg A., der Kinderen P.J., Thijssen J.H.H.
INVESTIGATIONS ON THE ADRENOCORTICAL FUNCTION OF
NORMAL DOGS
J. Endocrin. 41: 387-395 (1968)
93. Scheunert A. und Trautmann A.,
NEBENNIERENRINDE
aus: Lehrbuch der Veterinärphysiologie 6. Auflage:
64-69 (1976)
94. Schou Olesen A., Hüttel M.S., Hole P.
VENOUS SEQUELAE FOLLOWING THE INJECTION OF
ETOMIDATE OR THIOPENTONE
Br. J. Anaesth. 56: 171-173 (1984)
95. Schüttler J., Wilms M., Lauven P.M., Stöckel H.,
König A.,
PHARMAKOKINETISCHE UNTERSUCHUNGEN ÜBER ETOMIDATE
BEIM MENSCHEN
Anaesthesist 29: 658-661 (1980)

96. Schüttler J., Stöckel H., Wilms M., Schwilden H.,
Lauven P.M.
EIN PHARMAKOKINETISCH BEGRÜNDETES INFUSIONSMODELL
FÜR ETOMIDATE ZUR AUFRECHTERHALTUNG VON STEADY STATE-
PLASMASPIEGELN
Anaesthesist 29: 662-666 (1980)
97. Schüttler J. und Stöckel H.
ALFENTANIL (R39209) EIN NEUES KURZWIRKENDES OPIOID
Anaesthesist 31: 10-14 (1982)
98. Schüttler J., Stöckel H., Lauven P.M., Schwilden H.
KLINISCHE PHARMAKOKINETIK VON ALFENTANIL
aus: IV.Sertürner Workshop
Anaesthesist 32: 315-127 (1983)
99. Sear J.W., Allen M.C., McQuay J.J., Kay N.H.,
McKenzie P.J., Moore R.A.
SUPPRESSION BY ETOMIDATE OF NORMAL CORTISOL
RESPONSE TO ANAESTHESIA AND SURGERY
Lancet II: 1082 (1983)
100. Sebel P.S., Bovill J.G., van der Haven A.
CARDIOVASCULAR EFFECTS OF ALFENTANIL ANAESTHESIA
Br. J. Anaesth. 54: 1185-1190 (1982)
101. Sebel P.S., Verghese C., Makin H.L.J.
EFFECT OF PLASMACORTISOLCONCENTRATIONS OF A SINGLE
INDUCTION DOSE OF ETOMIDATE OR THIOPENTONE
Lancet II: 625 (1983)
102. Seiler R.
DIE KURZNARKOSE BEIM HUND MIT ALFENTANIL UND
ETOMIDAT
Vet. Med. Diss. München (1982)

103. Spiers E.M., McConachie A., Swanson Beck J.
ETOMIDATE DOES NOT SUPPRESS PHA-INDUCED GROWTH OF
NORMAL HUMAN LYMPHOCYTES
Lancet II: 511-512 (1983)
104. Stryer L.
BIOSYNTHESE VON MEMBRANLIPIDEN UND STEROIDHORMONEN
aus: Biochemie: 316-331 (1979)
105. Stuttmann R. und Allolio B.
BRIEFE AN DEN HERAUSGEBER
BEMERKUNGEN ZU DEM EDITORIAL VON A. DOENICKE
Anaesthesist 34: 137-140 (1985)
106. Stuttmann H., Doenicke A., Krismair S., Lehmann K.,
Bretz Ch.
DER EINFLUSS VON ALFENTANIL UND FENTANYL AUF DIE
SPONTANATMUNG
aus: IV.Sertürner Workshop
Anaesthesist 32: 315-327 (1983)
107. Tarnow J., Passian J., Patschke D., Weymar A.,
Brückner J.B.
NIERENDURCHBLUTUNG UNTER ETOMIDATE
Anaesthesist 23: 421-422 (1974)
108. Wagner R.L., White P.F., Kan P.B., Rosenthal M.H.,
Feldmann D.
INHIBITION OF ADRENAL STEROIDGENESIS BY THE
ANESTHETIC ETOMIDATE
New Engl. J. Med. 22: 1415-1421 (1984)

109. Wauquier A., Ashton D., Clincke G.,
Niemegeers C.J.E., Janssen P.A.J.
ETOMIDAT, EIN BARBITURATFREIES HYPNOTIKUM; ANTI-
KONVULSIVE, ANTI-ANOXISCHE UND HIRNPROTEKTIVE
WIRKUNG IM TIEREXPERIMENT
aus: Symposium über Anästhesie bei zerebralen
Krampfanfällen und Intensivtherapie des
Status Epileptikus: 183-203 (Bielefeld 1980)
110. Wauquier A.
NEUROPHYSIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN MIT DEM KURZ-
WIRKSAMEN, INTRAVENÖSEN NARKOTISCHEN ANALGETIKUM
ALFENTANIL
aus: IV.Sertürner Workshop
Anaesthesist 32: 315-327 (1983)
111. Weatherhill D. und Spence A.A.
ANESTHESIA AND DISORDERS OF THE ADRENAL CORTEX
Br. J. Anaesth. 56: 741-749 (1984)
- 112: Weiß J. und Opitz M.
NEBENNIERENRINDENFUNKTIONSPRÜFUNG MIT HILFE DER
CORTICOSTEROIDBESTIMMUNG IM PERIPHEREN BLUT BEI
KLINISCH GESUNDEN HUNDEN
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 23: 456-461 (1976)
113. Weymar A., Eigenheer F., Gothmann J.W., Reinecke A.,
Patschke D., Tarnow J., Brückner J.B.
TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ZUR WIRKUNG VON
ETOMIDATE (R 26490-Sulfat) AUF KREISLAUF UND DIE
MYOKARDIALE SAUERSTOFFVERSORUNG
Anaesthesist 23: 150-157 (1974)

114. Zentai A.

BEMERKUNGEN ZU DEM EDITORIAL VON DAVID E. LONGNECKER

"STRESS FREE: TO BE OR NOT TO BE?"

AZ/Schr. 22. März 1985

8. VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

ACTH	adrenocorticotropes Hormon
ADH	antidiuretisches Hormon
Alf	Alfentanil
Alf/Eto	Alfentanil/Etomidat-Kombination
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cAMP	cyclo-Adenosinmonophosphat
CRF	Corticotropin-Releasing-Faktor
DTI	Dauertropf-Infusion
et al.	et alteri
ED ₅₀	effektive Dosis, bei der 50% der Individuen eines Kollektivs eine bestimmte Wirkung zeigen
etc.	et cetera
Eto	Etomidat
FSH	follikelstimulierendes Hormon
GABA	γ -Amino-Buttersäure
HVL	Hypophysenvorderlappen
HWZ	Halbwertszeit
KG	Körpergewicht
LD ₅₀	letale Dosis, bei der 50% der Individuen eines Kollektivs getötet werden
LH	luteinisierendes Hormon
mind.	mindestens
N	Anzahl der Meßwerte
NADPH	Nicotinamid-adenin-dinucleotid-phosphat
NNM	Nebennierenmark
NNR	Nebennierenrinde
o.g.	oben genannt
P _a CO ₂	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
P _a O ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck

pH	negativer Logarithmus der H^+ -Ionenkonzentration
p.ind.	post inductionem
p.inj.	post injectionem
RIA	Radio-Immuno-Assay
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
s.u.	siehe unten
$\bar{x}$	Mittelwert
ZNS	Zentralnervensystem

l	Liter
dl	Deziliter
ml	Milliliter
mg	Milligramm
ug	Mikrogramm
ng	Nanogramm
Tg	Tag/e
Std	Stunde/n
min	Minute/n
s	Sekunde/n

Am Ende meiner Ausführungen möchte ich mich bei allen bedanken, die mir bei der Anfertigung der Arbeit behilflich waren.

Mein besonderer Dank gilt:

Herrn Dr.med.vet.Dr.med.habil. W. Erhardt für die Überlassung des Themas und die freundliche Betreuung bei der Durchführung der Untersuchungen und bei der Auswertung der Ergebnisse.

Herrn Prof.Dr.med. G. Blümel für die Erlaubnis zur Erstellung dieser Arbeit an seinem Institut.

Frau Prof.Dr.med.vet.Dr.med.vet.habil. U. Matis für die Übernahme der Arbeit an die Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Den Damen aus dem Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie der Technischen Universität München für ihre Geduld bei der Auswertung der Blutproben.

Allen Mitarbeitern des Instituts für Experimentelle Chirurgie der Technischen Universität München, vor allem den Damen und Herren aus dem Tierbereich für ihre große Hilfsbereitschaft bei der praktischen Durchführung der Untersuchungen.

LEBENS LAUF

Karin Ulrike Berger, geb. am 27.2.58 in Weilheim/OB

Eltern: Dipl.Ing. Joachim Berger und
 Rosemarie Berger, geb. Neis

1964-1968 Besuch der Volksschule Weilheim

1968-1969 Besuch des Gymnasiums Weilheim,
 humanistischer Zweig

1969-1976 Besuch des "Neuen" Gymnasiums Nürnberg,
 humanistischer Zweig

1976-1977 Besuch des "Armin-Knab-" Gymnasiums Kitzingen,
 humanistischer Zweig

1977 Abitur

1977-1978 Elektrotechnische Grundausbildung bei
 Siemens AG, Erlangen

1978-1984 Studium der Tiermedizin an der Ludwig-
 Maximilians-Universität München

1984 Staatsexamen

1984 Beginn der Dissertation am Institut für
 Experimentelle Chirurgie der Technischen
 Universität München

